

**EXPRESSÃO IMUNOISTOQUÍMICA DE CD20 EM
LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO:
ASPECTOS CLÍNICOS E PATOLÓGICOS EM 238
PACIENTES.**

VERA LÚCIA ALDRED

**Dissertação apresentada à Fundação
Antônio Prudente para a obtenção do
título de Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Oncologia

**ORIENTADOR: PROFº. DR.
FERNANDO AUGUSTO SOARES**

**São Paulo
2003**



FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa

Hospital do Câncer A.C. Camargo

Aldred, Vera Lúcia

**Expressão imunoistoquímica de CD20 em linfoma de Hodgkin clássico:
aspectos clínicos e patológicos em 238 pacientes / Vera Lúcia Aldred – São**

Paulo,

2003.

70p.

Dissertação(mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Fernando Augusto Soares

**Descritores: 1. DOENÇA DE HODGKIN. 2. ANTÍGENO CD20. 3.
IMUNOHISTOQUÍMICA.**

DEDICATÓRIA

***Aos meus queridos filhos, Márcio e Ciro,
e ao meu marido, Gregory, com muito amor.***

Fundação Antonio Prudente

Ana Maria Rodrigues Alves Kunin
Coordenadora Pós-Graduação

EXEMPLAR
ESPECIAL

Para se viver com honra é preciso consumir-se, perturbar-se, lutar, errar, recomeçar do início e jogar tudo fora, e novamente recomeçar e lutar e perder eternamente. A calma é uma covardia da alma.

L. N. Tolstói (1828-1910)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Augusto Soares, pelo seu vasto conhecimento científico, em especial na área de Hematopatologia, que contribuiu de forma imensurável na realização deste trabalho e que, pela confiança em mim depositada, permitiu o meu crescimento científico e pessoal.

Ao Prof. Dr. José Vassallo por ter revisto todos as lâminas deste trabalho, estando sempre presente e transferindo parte de sua grande experiência na área de Hematopatologia.

A Prof^a. Maria do Rosário Latorre e Inês Nobuko Nishimoto pela orientação e grande auxílio na área de estatística, sem os quais seria impossível a realização deste trabalho.

A minha banca de qualificação, Dr. Roberto Antonio Pinto Paes, Dr. Roberto Passeto Falcão e Dr. José Vassallo, pelas orientações e críticas valiosas para a elaboração deste trabalho.

A Dr^a. Yara de Menezes, pela minha formação prática na área de Hemopatologia.

Ao Márcio Gregory, responsável pela edição deste trabalho.

A Sra. Hirde Contesini e toda equipe do SAME, pela dedicação ao trabalho, perfeita organização dos prontuários, simpatia e presteza no atendimento.

Aos técnicos José Carlos Nascimento e José Ivanildo Neves pela ótima qualidade das lâminas e reações imunoistoquímicas.

Aos funcionários da Anatomia Patológica do Hospital do Câncer, em especial ao Sr. Severino da Silva Ferreira e Marcelo Augusto Sibucks, por terem sido sempre gentis e esforçados, permitindo o aproveitamento de maior número de casos.

As bibliotecárias, em especial à Suely Francisco, pela revisão das referências e por estarem sempre prontas para ajudar.

A Márcia Hiratani e Ana Maria Alves Kuminari, secretárias da Pós-Graduação, por estarem sempre cuidando e ajudando no cumprimento de nossas obrigações como alunos, de forma amável e pessoal.

A Alexandra Cardozo Longo, secretária do Prof. Dr. Fernando Soares, pelos inúmeros favores prestados.

Ao meu marido, Gregory, pelo incentivo, ajuda, compreensão e paciência, e por ter suprido com eficiência e amor as minhas atribuições junto aos nossos filhos.

Aos meus filhos, Márcio e Ciro, pela capacidade de entender a minha ansiedade e falta de tempo neste período, sendo pacientes e amorosos.

A minha mãe, Clélia, por ter porporcionado durante toda a minha vida, condições favoráveis para a minha formação.

A minha irmã, Martha, pelo incentivo e ajuda na redação deste trabalho.

As colegas Dr^a Rosely Patzina, Dr^a Regina Domingues, Dr^a Carla Kempt e Dr^a Sheila Siqueira, pela amizade e compreensão.

Aos colegas da 6ª turma de pós-graduação da Fundação Antonio Prudente, pela união, amizade e cumplicidade nos momentos de dificuldade e de descontração.



RESUMO

Aldred, VL. Expressão imunoistoquímica de CD20 em linfoma de Hodgkin clássico: aspectos clínicos e patológicos em 238 pacientes. São Paulo; 2003. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

O Linfoma de Hodgkin (LH) clássico tem origem em Linfócito B do Centro Germinativo. Contudo, a célula neoplásica nem sempre expressa, em reações imunoistoquímicas, os antígenos de células B. Há relatos conferindo a este imunofenótipo doença mais agressiva, enquanto outros mostram a mesma evolução clínica. Tem-se por objetivo relacionar as características clínicas, histológicas e evolutivas do LH clássico com imunofenótipo B. A determinação do imunofenótipo B foi feita pela pesquisa de CD20 e a detecção de infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) pela pesquisa de LMP-1, ambas por métodos imunoistoquímicos. Foram analisados 238 pacientes, de 3 a 91 anos de idade, 58% do sexo masculino e 42% do sexo feminino, atendidos no Hospital do Câncer entre 1980 e 2000. O tipo esclerose nodular correspondeu a 49%; celularidade mista, 36%; depleção linfocitária, 2,5%; rico em linfócitos, 2% e 10,5% não foram classificados. O CD20 foi positivo em 13,8% dos casos, apresentando associação estatisticamente significativa com sexo ($p=0,008$), idade ($p=0,043$), celularidade mista ($p=0,006$) e EBV ($p<0,001$). Na análise multivariada somente a associação com o EBV foi fator independente associado à expressão de CD20 ($p=0,034$). A evolução clínica, medida pela sobrevida livre de doença (SLD) e pela sobrevida global (SG), foi semelhante nos dois grupos, exceto na faixa etária de 21 a 40 anos, onde a expressão de CD20 relacionou-se com e menor SG ($p=0,018$). O presente estudo permite inferir que a expressão imunoistoquímica de CD20 em LH clássico, quando comparado com os casos CD20 negativos, é mais comum em pacientes de sexo masculino, acima de 41 anos, do tipo histológico celularidade mista e em casos de LH

associados com o EBV. Esta expressão não teve influência na SLD e na SG, exceto em pacientes do grupo etário de 21 a 40 anos, onde a presença de CD20 nas células neoplásicas correlacionou-se a pior SG.

SUMMARY

Aldred, VL. **Expressão imunoistoquímica de CD20 em linfoma de Hodgkin clássico: aspectos clínicos e patológicos em 238 pacientes** [CD20 expression in Classical Hodgkin Lymphoma: Clinicopathological study of 238 patients]. São Paulo; 2003. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Classical Hodgkin Lymphoma (HL) originates in germinal center B-cell. Nevertheless, the neoplastic cell does not always express B cell antigens in immunohistochemical reactions. There are reports showing a more aggressive disease on this immunophenotype, while others show the same clinical course. The objective of this study is to associate, histological features and clinical outcome of classical HL with immunophenotype B. Immunophenotype B was determined by CD20 and Epstein-Barr virus (EBV) infection by LMP-1 expression, both by immunohistochemical methods. The study analyzed 238 patients ranging in age from 3 to 91, (58% male and 42% female), treated at the "Hospital do Câncer" between 1980 and 2000. The cases were further classified as nodular sclerosis 49%, mixed cellularity 36%, lymphocyte depletion 2.5%, rich in lymphocytes 2% and non-classified 10.5%. CD20 was positive in 13.8 % of cases, with statistically significant gender linkage ($p=0.008$), age ($p=0.043$), mixed cellularity subtype ($p=0.006$) and EBV positive ($p<0.001$). In the multivariate analysis only the association with EBV was an independent factor associated to expression of CD20 ($p=0.034$). Clinical evolution, measured by failure-free survival of the disease (FFS) and by overall survival (OS), was similar in both groups, except in the 21-40 age group, in which the CD20 expression was related to a lower OS ($p=0.018$). This study allows us to infer that the CD20 immunohistochemical expression in classical HL when compared to negative CD20 cases, is more common in males over 41, of the mixed cellularity subtype and in cases linked to EBV. This expression did not affect FFS nor

OS, except in the 21-40 year old group, in whom the presence of CD20 in neoplastic cells correlated with a worse OS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Linfoma de Hodgkin predoninância linfocitária nodular.	12
Figura 2.	Linfoma de Hodgkin clássico tipo esclerose nodular.	12
Figura 3.	Linfoma de Hodgkin clássico tipo celularidade mista.	13
Figura 4.	Linfoma de Hodgkin clássico tipo depleção linfocitária.	13
Figura 5.	Linfoma de Hodgkin clássico tipo rico em linfócitos.	14
Figura 6.	Localização e desenho esquemático da estrutura do CD20	15
Figura 7.	Desenho esquemático mostrando a expressão de CD20 pelo linfócito B durante a sua diferenciação	16
Figura 8.	Linfoma de Hodgkin clássico CD20 +.	25
Figura 9.	Linfoma de Hodgkin clássico CD20 ++.	25
Figura 10.	Linfoma de Hodgkin clássico CD20 +++.	26
Figura 11.	Linfoma de Hodgkin clássico LMP-1 positivo.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características demográficas, clínicas e histológicas dos 238 casos de LH clássico	29
Tabela 2.	Queixas dos pacientes com LH clássico no primeiro atendimento	33
Tabela 3.	Distribuição dos tipos histológicos do LH clássico segundo a idade e o sexo	35
Tabela 4.	Associação entre a expressão de CD20 e os dados demográficos, clínicos e histológicos	37
Tabela 5.	Análise de regressão logística das variáveis idade, sexo, tipo histológico e EBV frente à expressão de CD20 no LH clássico	41
Tabela 6.	SLD dos 238 pacientes com LH clássico segundo parâmetros demográficos, clínicos e histológicos	42
Tabela 7.	SG dos 238 pacientes com LH clássico segundo parâmetros demográficos, clínicos e histológicos	44
Tabela 8.	Análise da SLD nas faixas etárias de acordo com sexo, estadiamento, presença de sintomas B e expressão de CD20 e LMP-1	46
Tabela 9.	Características demográficas, clínicas e histológicas dos pacientes de 0 a 20 anos com LH clássico	47
Tabela 10.	Análise da SG nas faixas etárias de acordo com sexo, estadiamento, presença de sintomas B e expressão de CD20 e LMP-1	48
Tabela 11.	Características demográficas, clínicas e histológicas dos pacientes de 21 a 40 anos com LH clássico	49
Tabela 12.	Análise multivariada da SG dos pacientes de 21 a 40 anos segundo a expressão de CD20 e sintomas B	50
Tabela 13.	Análise multivariada da SG dos pacientes de 21 a 40 anos segundo estadiamento e expressão de CD20	50

Tabela 14. Características demográficas, clínicas e histológicas dos
pacientes de 41 a 99 anos com LH clássico

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Número de casos de LH clássico nas diferentes faixas etárias	30
Gráfico 2. Distribuição dos pacientes com LH clássico conforme o sexo	30
Gráfico 3. Distribuição dos pacientes com LH clássico esclerose nodular e celularidade mista conforme o sexo	31
Gráfico 4. Distribuição dos pacientes com LH clássico conforme a presença de sintomas B	31
Gráfico 5. Distribuição dos pacientes com LH clássico conforme a apresentação de recidiva e óbito	32
Gráfico 6. Distribuição dos pacientes com LH clássico conforme o estadiamento	32
Gráfico 7. Distribuição dos pacientes com LH clássico esclerose nodular e celularidade mista conforme a idade	36
Gráfico 8. Frequência da expressão de CD20 nos tipos histológicos esclerose nodular e celularidade mista	38
Gráfico 9. Frequência da expressão de CD20 nas diferentes faixas etárias	39
Gráfico 10. Frequência da expressão de CD20 no sexo masculino e feminino	39
Gráfico 11. Frequência da expressão de CD20 nos casos de LH clássico não relacionados (LMP-1-) e relacionados ao EBV (LMP-1+)	40
Gráfico 12. Sobrevida livre de doença dos 238 pacientes com LH clássico	43
Gráfico 13. Sobrevida global dos 238 pacientes com LH clássico	45
Gráfico 14. Sobrevida global nas diferentes faixas etárias segundo a expressão de CD20	53

Gráfico 15. Sobrevida global nas diferentes faixas etárias segundo a presença de sintomas B	54
Gráfico 16. Sobrevida global nas diferentes faixas etárias segundo o estadiamento	55
Gráfico 17. Sobrevida global nas diferentes faixas etárias segundo o sexo	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Fatores de risco para doença avançada	3
Quadro 2	Anticorpos utilizados, clones e origem	23
Quadro 3	Esquemas quimioterapêuticos empregados e frequência dos pacientes nos diferentes períodos	34

LISTA DE ABREVIATURAS

CM	celularidade mista
DL	depleção linfocitária
EBER	do inglês: "EBV encoded RNAs"
EBNA	do Inglês: Epstein-Barr nuclear antigen
EBV	vírus Epstein-Barr
EN	esclerose nodular
HE	hematoxilina-eosina
HIV	vírus da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
HR	hazard ratio
IPS	do inglês: "International Prognostic Score"
L&H	linfocítica e/ou histiocítica
LH	Linfoma de Hodgkin
LHCM	Linfoma de Hodgkin clássico do tipo celularidade mista
LHDL	Linfoma de Hodgkin clássico do tipo depleção linfocitária
LHEN	Linfoma de Hodgkin clássico do tipo esclerose nodular
LHPLN	Linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular
LHRL	Linfoma de Hodgkin clássico do tipo rico em linfócitos
LMP-1	do inglês: "latent membrane protein"
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	do inglês: "odds ratio"
PCR	do inglês: "polymerase chain reaction"
RL	rico em linfócitos
RNA	ácido ribonucleico
RNA_m	RNA mensageiro
RS-H	célula de Reed-Sternberg e de Hodgkin
SG	sobrevida global
SLD	sobrevida livre de doença
V_H	região variável de gene de cadeia pesada

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Histórico.	1
1.2 Origem da célula de Reed-Sternberg e suas variantes mononucleares.	4
1.3 Origem da célula L&H.	6
1.4 Classificação histológica.	6
1.4.1 Linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular (LHPL)	7
1.4.2 Linfoma de Hodgkin clássico.	7
1.5 CD20.	15
1.6 Vírus Epstein-Barr.	17
2 OBJETIVOS	20
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
3.1 Casuística.	21
3.1.1 Dados clínicos e demográficos.	22
3.2 Análise morfológica.	22
3.2.1 Classificação histológica.	22
3.2.2 Imunoistoquímica.	23
3.3 Análise estatística.	27
4 RESULTADOS	28
4.1 Caracterização da amostra.	28
4.1.1 Dados demográficos.	28
4.1.2 Dados histológicos.	34
4.2 Comparação dos dados demográficos, clínicos e histológicos com a expressão do CD20.	37
4.2.1 Análise univariada.	37
4.2.2 Análise multivariada.	40

4.3 Análise de sobrevida.	41
4.3.1 Sobrevida livre de doença.	41
4.3.2 Sobrevida global.	44
4.3.3 Sobrevida livre de doença nas diferentes faixas etárias.	46
4.3.4 Sobrevida global nas diferentes faixas etárias.	46
5 DISCUSSÃO	57
6 CONCLUSÕES	63
7 REFERÊNCIAS	65

ANEXOS

Anexo 1. Estadiamento de Ann Arbor.

Anexo 2. Protocolo de tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Hodgkin no Hospital do Câncer.

Anexo 3. Formulário para coleta de dados.

Anexo 4. Protocolo das reações imunoistoquímicas.

Anexo 5. Esquemas quimioterápicos

Anexo 6. Relação dos 238 casos de Linfoma de Hodgkin clássico

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

Thomas Hodgkin, em 1832, descreveu uma nova entidade clínica que posteriormente foi denominada Doença de Hodgkin por Samuel Wilks, em 1865. Suas primeiras descrições microscópicas foram publicadas por Carl Sternberg, em 1898, e Dorothy Reed, em 1902, citados por WRIGHT (1992).

Durante quase um século discutiu-se o caráter inflamatório ou neoplásico da Doença de Hodgkin. Somente nas últimas décadas, utilizando-se os novos conhecimentos e técnicas de Biologia Molecular, foi possível determinar que a Doença de Hodgkin origina-se da transformação neoplásica do Linfócito B do centro germinativo. Por este motivo preconiza-se a nomenclatura Linfoma de Hodgkin (LH), ao invés de Doença de Hodgkin (STEIN 2001).

Com o desenvolvimento das técnicas de imunoistoquímica, conseguiu-se reconhecer a Célula L&H, uma variante da célula de Reed-Sternberg, com imunofenótipo B, presente na forma Predominância Linfocitária do LH, que apresenta diferenças não só histológicas como também clínicas, epidemiológicas e evolutivas. Esta entidade tem sido classificada à parte do LH clássico.

A etiologia do LH ainda é desconhecida. Atualmente admite-se que o vírus Epstein-Barr, em pelo menos parte dos casos, tenha participação em algum ponto da transformação neoplásica.

Em 1971, o sistema Ann Arbor de classificação foi introduzido (Anexo 1). Posteriormente, foi modificado em Cotswolds, quando se adicionou o tamanho da massa tumoral como fator de mau prognóstico (X). Entre 1982 e 1988, as vantagens e desvantagens do estadiamento cirúrgico foram comparadas e, como não houve diferença no tempo de sobrevida livre de doença ou de sobrevida global, tal procedimento foi abandonado universalmente (CARBONE et al. 1971; LISTER et al. 1989; CARDE et al. 1993).

Antes de 1960, o tratamento químico e radioterápico era apenas paliativo. DEVITA et al. (1966) introduziram o esquema terapêutico com associação de drogas (MOPP) (Anexo 5), obtendo-se excelentes resultados e índice de cura bastante significativo. Houve também melhor resultado no tratamento radioterápico, com a possibilidade de maiores doses com a delimitação mais precisa dos campos irradiados. A partir de 1985, com o aumento da sobrevida dos pacientes tratados, os efeitos colaterais tardios, como neoplasias secundárias e insuficiência cardíaca, ficaram evidentes e tornaram-se suficientemente graves para diminuir a sobrevida global. Tornou-se, então, imprescindível a busca de fatores prognósticos para justificar o tratamento agressivo nos casos em que este estivesse indicado. Ao mesmo tempo, verificou-se que o esquema ABVD (Anexo 5), usado para o resgate nos casos de recidiva, apresentava menos toxicidade e maior

índice de cura (CARDE et al. 1993). HASENCLEVER et al. (1998) analisaram diversos parâmetros e deduziram que sete deles tinham efeito prognóstico similar nos casos de doença avançada, e criaram o IPS (do inglês: "International Prognostic Score") que varia de 1 a 7 dependendo do número de parâmetros presentes, como mostra o Quadro 1.

1 Albumina sérica	Menos de 4g/dl
2.Hemoglobina	Menos de 10,5g/dl
3.Sexo	Masculino
4.Idade	45 anos ou mais
5.Estadio	IV
6.Leucócitos	Mais de 15000/mm ³
7.Linfócitos	Menos de 600/mm ³

Quadro1 - Fatores de risco para doença avançada.

Atualmente, a terapêutica proposta é baseada no estadiamento e nos fatores de risco, permitindo os mesmos índices de cura com menores efeitos colaterais. O transplante de medula óssea tem sido empregado em alguns casos de recidiva ou de neoplasia resistente aos tratamentos usuais.

Apesar destes enormes progressos buscam-se ainda indicadores de mau prognóstico, pois o LH ainda é fatal em cerca de 20% dos casos. ZANOTTI et al. (2002), identificaram um subgrupo de pacientes em estadios avançados da doença com IPS > 2 e CD30 sérico $\geq$ 100 U/ml, com piora significativa na sobrevida livre de doença. RASSIDAKIS et al. (2002a), demonstraram que a expressão de Bcl-2 pela célula RS-H também está relacionada com menor sobrevida livre de doença.

O conhecimento da biologia do tumor, como alterações funcionais ou estruturais de genes ligados a apoptose, diferenciação e proliferação celular, adicionado ao desenvolvimento de novas drogas que possam interferir especificamente em algum ponto da gênese ou da progressão tumoral, tem sido alvo de pesquisas recentes que, sem dúvida, representarão mudanças na visão clínica e no tratamento do LH.

O esquema terapêutico atualmente proposto pelo Hospital do Câncer encontra-se em Anexo 2.

1.2 ORIGEM DA CÉLULA DE REED-STENBERG E SUAS VARIANTES MONONUCLEARES (RS-H)

A origem da célula RS-H em linfócito B do centro germinativo foi estabelecida recentemente usando técnicas de PCR (do inglês: *polymerase chain reaction*) em células isoladas por técnicas de microdissecção. Em até 98% dos casos, foram relatados rearranjos monoclonais do gene da imunoglobulina e numerosas mutações na região variável de genes de cadeia pesada (V_H) estabelecendo a origem da célula RS-H em linfócito B do centro germinativo (KÜPPERS et al. 1994; HUMMEL et al. 1995; KANZLER et al. 1996).

Apesar da célula RS-H apresentar rearranjo do gene da imunoglobulina, este não se expressa, ao contrário do que ocorre nos outros linfomas B (YATABE et al. 1996). Recentemente surgiram na literatura relatos de alguns mecanismos que justificam a incapacidade da célula RS-H

produzir imunoglobulinas: KANZLER et al. (1996) demonstraram, em três dos nove casos estudados, mutações somáticas em V_H que geram *stop codons*, explicando assim a não produção de RNAm de imunoglobulina pela célula RS-H. Por outro lado, STEIN et al. (2001) demonstraram a ausência do fator de transcrição do gene da imunoglobulina, Oct2, e de seu co-fator BOB.1 / OBF.1, na célula RS-H.

A proteína BSAP (do inglês: *B-cell Specific Activator Protein*), codificada pelo gene Pax-5, que é importante para o estabelecimento e manutenção da linhagem B, está presente na célula RS-H, em mais de 80% dos casos (FOSS et al. 1999). SCHWERING et al. (2003) demonstraram a diminuição dos níveis de RNAm de vários outros genes específicos da linhagem B que são, em grande parte, positivamente regulados pelo Pax-5. Contudo não encontraram em seus casos mutações ou diminuição da expressão deste gene.

A determinação de rearranjos do gene da imunoglobulina por *Southern Blotting* ou por PCR *in vitro*, somente é possível em parte dos casos, devido à escassez de células RS-H no tecido tumoral ou devido à contaminação do material por células normais (KAMEL et al. 1995).

Os estudos por métodos imunoistoquímicos não demonstraram resultados conclusivos porque o imunofenótipo da célula RS-H não é comum a nenhuma série da linhagem linfo-hematopoiética. Os marcadores de linhagem linfóide B e T costumam estar ausentes. A expressão de fatores de transcrição, Oct-2 e BOB-1, está diminuída, mas a expressão do Pax-5 ocorre na maioria das células de RS-H. Por outro lado, temos em 85% dos

casos a expressão de CD15, que é próprio da linhagem granulocítica. A expressão de marcadores histiocitários e de células dendríticas foliculares (CD21) também é encontrada em alguns casos (DELSOL et al. 1993).

1.3 ORIGEM DA CÉLULA L&H

Ao contrário da célula RS clássica, o padrão imunoistoquímico da célula L&H é próprio de linhagem linfóide B.

Estudos com células isoladas demonstraram, em até 100% dos casos, rearranjos funcionais do gene da imunoglobulina, isto é, a célula L&H expressa imunoglobulinas.

O aumento na expressão de Oct-2 e BOB-1 e também de Pax-5 são observados.

Todas estas evidências tornam incontestável a origem da célula L&H em Linfócito B do centro germinativo.

1.4 CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

A nova classificação dos linfomas proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2001, divide o LH em dois tipos: LH clássico e LH predominância linfocitária nodular. As duas formas apresentam diferenças tanto no comportamento clínico como nos aspectos histológicos e imunoistoquímicos, e são descritas a seguir (STEIN 2001).

1.4.1 Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocitária Nodular (LHPLN)

O LHPLN corresponde a 5% dos LH. Costuma ser uma doença localizada em linfonodos periféricos sendo raro o comprometimento de mediastino, baço e medula óssea. Acomete preferencialmente homens entre 30 e 50 anos. Em 80% dos casos, apresenta-se nos estadios I ou II, tem curso clínico indolente e raramente é fatal (STEIN 2001).

Histologicamente, os linfonodos comprometidos têm arquitetura vagamente nodular, podendo apresentar áreas de aspecto difuso. Raras células neoplásicas (célula L&H) estão presentes em meio a proliferação de linfócitos reacionais, histiócitos e células epitelióides (Figura 1).

O aspecto nodular, por vezes não identificado ao HE, é realçado ao exame imunoistoquímico. Nestes nódulos existe uma rede de células dendríticas, envolvendo os linfócitos reacionais, que na maioria são de imunofenótipo B. A célula L&H caracteriza-se pela expressão de marcadores de linhagem B (CD19, CD20, CD79 e outros) e ausência de expressão de CD15 e CD30, estando envolvida por um halo de Linfócitos T (CD57 positivo). Na periferia dos nódulos e nas áreas difusas os Linfócitos T são abundantes.

1.4.2 Linfoma de Hodgkin Clássico

O LH clássico, que corresponde a 95% dos LH, tem uma distribuição etária bimodal com um pico entre 15 e 35 anos e outro após os 50 anos. Compromete linfonodos cervicais em 75% dos casos, porém o comprometimento de mediastino, baço, linfonodos abdominais e medula

óssea não é infreqüente. A doença é localizada em apenas 55% dos casos. Têm sido relatados alguns casos com comprometimento inicial de órgãos não linfáticos (STEIN 2001; PEREZ et al. 2002).

O LH clássico divide-se em quatro subtipos histológicos conforme a intensidade do componente inflamatório e de fibrose que acompanham as células neoplásicas, a saber: Esclerose Nodular, Celularidade Mista, Depleção Linfocitária e Rico em Linfócitos.

1.4.2.1 Linfoma de Hodgkin Clássico Tipo Esclerose Nodular (LHEN)

O tipo esclerose nodular corresponde aproximadamente a 70% dos casos de LH clássico. É a forma mais freqüente em mulheres jovens.

A grande maioria dos pacientes com LHEN apresenta massas mediastinais e cervicais. O comprometimento de baço, pulmões e medula óssea ocorre em menos de 10% dos casos (STEIN 2001).

Os linfonodos apresentam cápsula espessada, faixas de colágeno pobres em fibroblastos circunscrevendo áreas de expansão nodular, onde se encontra quantidade variável de células RS-H e infiltrado inflamatório polimórfico. Nos preparados fixados em formalina, as células RS-H podem apresentar artefato de retração citoplasmática adquirindo aspecto morfológico característico, denominado *Célula Lacunar* (Figura 2).

1.4.2.2 Linfoma de Hodgkin Clássico Tipo Celularidade Mista (LHCM)

O tipo celularidade mista, que corresponde a 25% dos casos de LH Clássico, é mais freqüente em pacientes infectados por HIV e em países

subdesenvolvidos. Compromete preferencialmente homens, crianças e idosos (STEIN 2001).

O LHCM apresenta-se, com frequência, em estadios avançados, com sintomas B e, em cerca de 10% dos casos, a medula óssea está comprometida. O envolvimento mediastinal é raro (STEIN 2001).

Estudos recentes demonstram, por métodos imunoistoquímicos (LMP-1) e de hibridação *in situ* (EBER), que a celularidade mista é a forma de LH mais frequentemente associada com o EBV (KHAN et al. 1993; GLASER et al. 1997; ELGUI DE OLIVEIRA et al. 2002)

Histologicamente o linfonodo pode apresentar áreas com folículos linfóides remanescentes e um padrão de crescimento interfolicular, mas, em geral, acha-se totalmente comprometido pela neoplasia, com células RS típicas em meio a numerosos linfócitos, eosinófilos, plasmócitos e histiócitos. Embora áreas de fibrose possam estar presentes, a cápsula costuma estar preservada (Figura 3).

1.4.2.3 Linfoma de Hodgkin Clássico Tipo Depleção Linfocitária (LHDL)

O tipo depleção linfocitária vem se tornando bastante raro nos últimos 20 anos pois, com o aumento do conhecimento da biologia dos linfomas e com o surgimento de novas entidades como o Linfoma de Células Grandes Anaplásicas, verificou-se que parte dos LHDL diagnosticados anteriormente era Linfoma não Hodgkin.

Esta forma corresponde a 5% dos casos de LH clássico. Ocorre preferencialmente em homens, em pacientes infectados por HIV e em países subdesenvolvidos (STEIN 2001).

É comum o comprometimento de órgãos abdominais e de medula óssea. Aproximadamente, 70% dos pacientes encontram-se em estádios avançados e têm sintomas B (STEIN 2001).

O padrão histológico é bastante variado e caracteriza-se pelo grande número de células RS-H em meio a poucas células inflamatórias. LUKES e BUTLER (1966) reconheceram duas variantes do LHDL. A variante *Fibrose Difusa* apresenta baixa celularidade, grande quantidade de material eosinofílico amorfo e fibras reticulínicas envolvendo as células RS-H isoladamente; a variante *Reticular* mostra intenso pleomorfismo das células RS-H, por vezes dispostas em blocos. O quadro histológico é muito semelhante ao Linfoma de Células Grandes Anaplásicas, sendo necessário o estudo imunoistoquímico para o diagnóstico diferencial (Figura 4).

1.4.2.4 Linfoma de Hodgkin Clássico Tipo Rico em Linfócitos (LHRL)

O LHRL, recentemente reconhecido, corresponde a menos de 10% dos casos. Tem similaridades histológicas e clínicas com o LHPLN, com o qual era confundido antes da realização rotineira do exame imunoistoquímico. A célula neoplásica pode apresentar-se histologicamente muito semelhante à célula L&H, porém tem o padrão imunoistoquímico da célula RS clássica (CD20-, CD15+ e CD30+) (Figura 5).

Esta forma é mais freqüente no sexo masculino. Ocorre preferencialmente em linfonodos periféricos. Envolvimento do mediastino, presença de grandes massas e sintomas B são raramente encontrados. A maioria dos pacientes apresenta-se nos estadios I ou II (STEIN 2001).

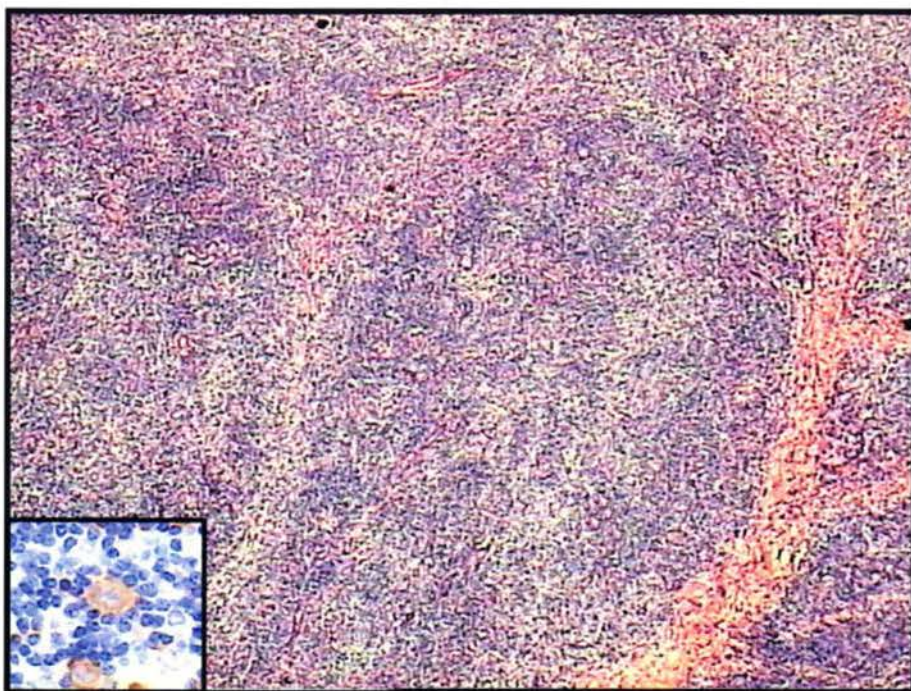


Figura 1. LHPLN. Notar aspecto nodular. No detalhe: Célula L&H CD20 positiva circundada por Linfócitos T "aspecto em roseta".

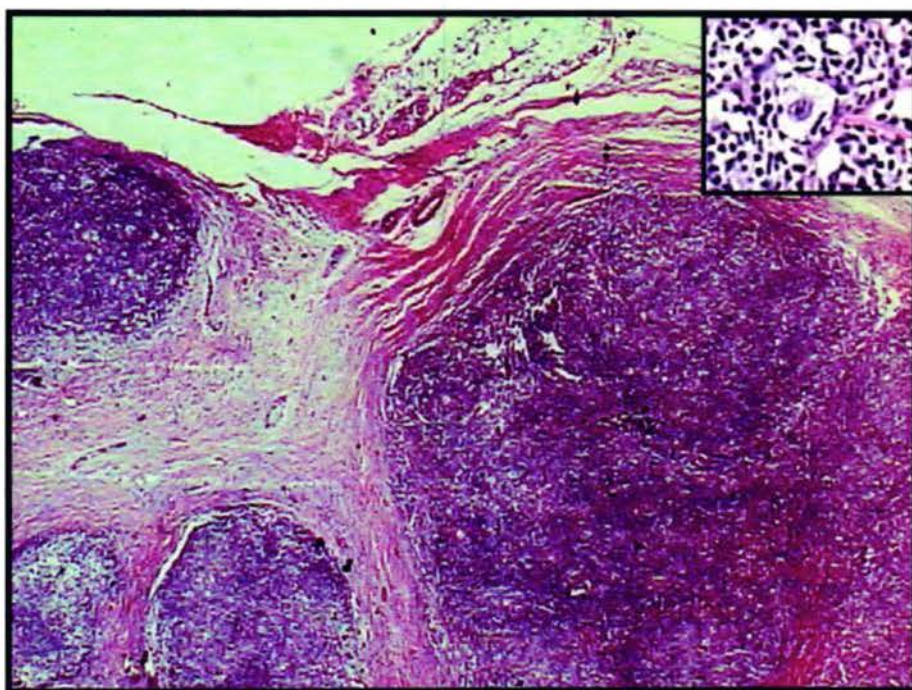
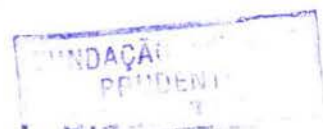


Figura 2. LHEN. Presença de densas traves fibrosas circunscrevendo nódulos. No detalhe: Célula Lacunar.

Fundação Antonio Prudente
 Maria Rodrigues Alves Kuminari
 Coordenadora Pós-Graduação



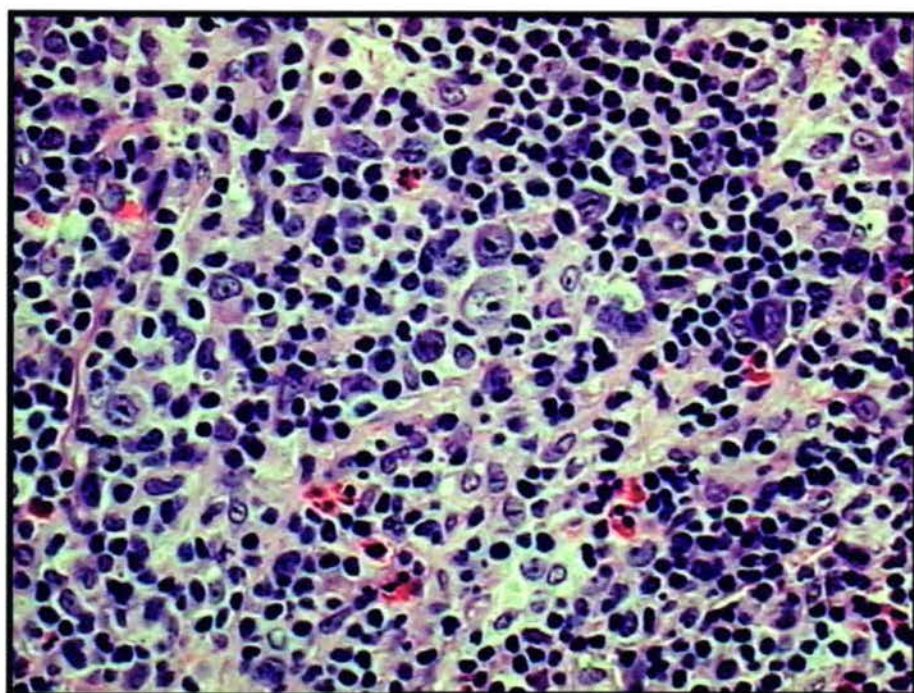


Figura 3. LHCM. Células RS-H junto a numerosos linfócitos, histiócitos e eosinófilos.

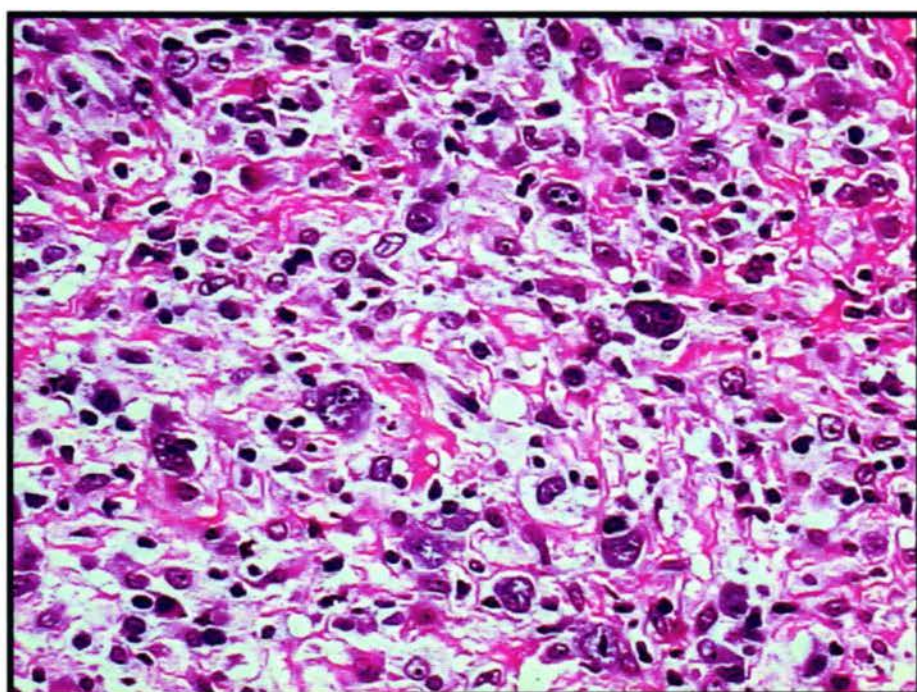


Figura 4. LHD. Numerosas células de RS-H em estroma fibroso com poucos linfócitos de permeio.

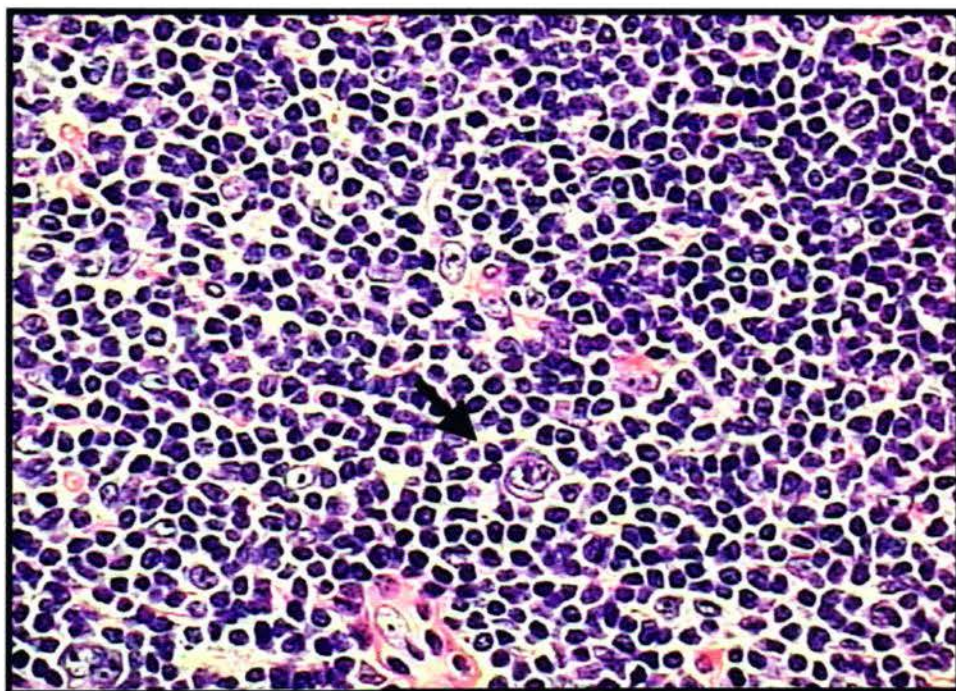


Figura 5. LHRL. Raras células RS-H em fundo constituído quase que exclusivamente por linfócitos. Seta indica variante mononucleada da célula de Reed-Sternberg (Célula de Hodgkin).

1.5 CD20

O gene CD20 localiza-se no Cromossomo 11 e seu seqüenciamento está depositado no EMBL/GenBank. Este gene codifica uma fosfoproteína não glicosilada de superfície dos linfócitos B que apresenta regiões hidrofóbicas suficientemente extensas para atravessar quatro vezes a membrana celular (TEDDER et al. 1989) (Figura 6).

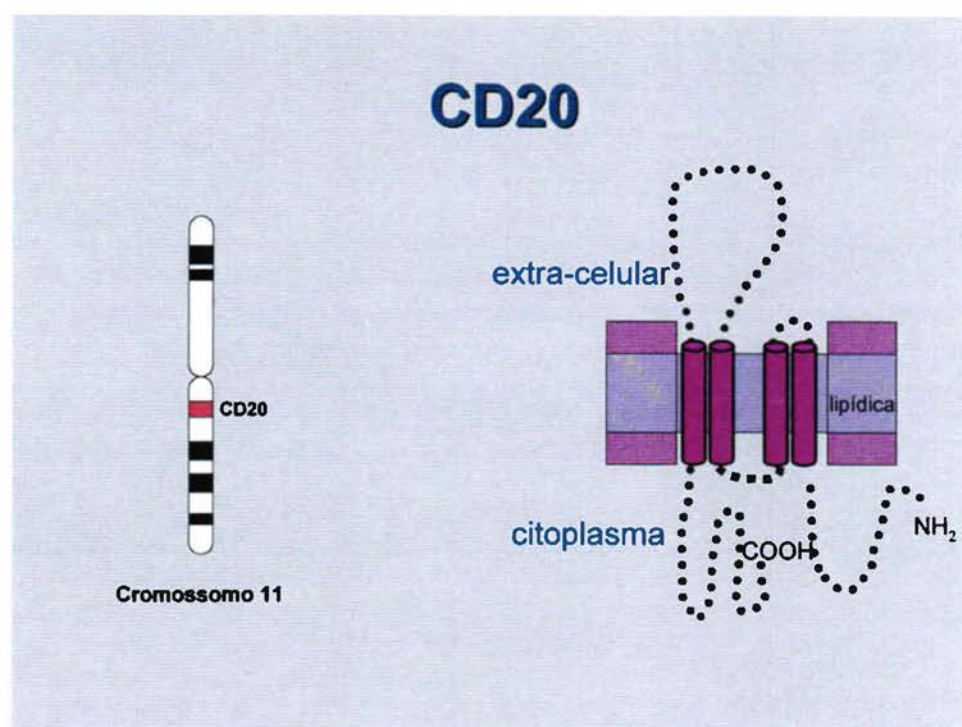


Figura 6 – Localização e desenho esquemático da estrutura do CD20 e sua relação com a membrana citoplasmática do Linfócito B. Os cilindros roxos representam as regiões hidrofóbicas da proteína que atravessam a membrana celular, reproduzida na cor lilás.

A estrutura do CD20, com múltiplos domínios de membrana e sítios de fosforilação, é muito semelhante à conformação de moléculas, já caracterizadas como formadoras de canal iônico. TEDDER et al. (1994)

sugerem que sua função seja semelhante a de um canal de Cálcio. O estímulo antigênico no linfócito B ativa o CD20, que promove o aumento da concentração de Cálcio citoplasmático e deflagra sinais intracelulares importantes para o linfócito iniciar sua diferenciação e progressão no ciclo celular.

O CD20 é expresso apenas pelos linfócitos B, desde o início do seu desenvolvimento (linfócito pré-B) até a sua transformação em plasmócito, quando deixa de ser detectado (ABBAS et al. 2000) (Figura 7).

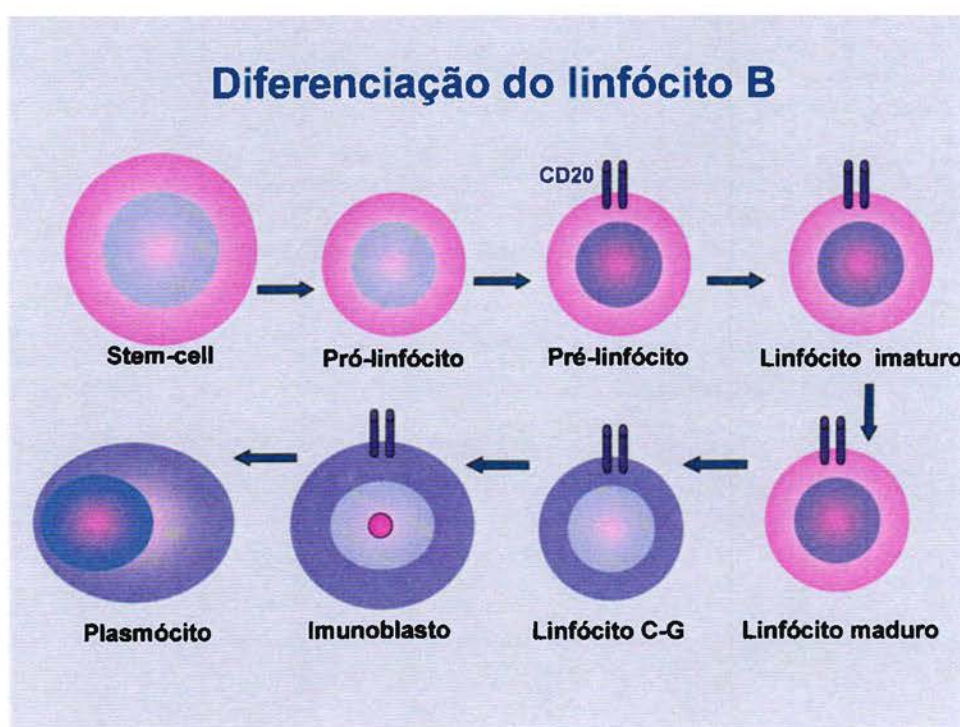


Figura 7 – Desenho esquemático mostrando a expressão de CD20 pelo linfócito B durante a sua diferenciação.

Os Linfomas não-Hodgkin de células B e o LHPLN caracteristicamente expressam o CD20. A razão pela qual somente em

poucos casos o LH clássico expressa o CD20 ainda não está estabelecida, devendo ser alvo de futuras pesquisas.

Existem poucos e controversos relatos que correlacionam a expressão de CD20 pelas células RS-H com a resposta terapêutica ou com a evolução clínica. DONNELLY et al. (1999), obtiveram menor resposta ao tratamento inicial, menor sobrevida livre de doença e menor sobrevida global no subgrupo CD20 positivo. RASSIDAKIS et al. (2002b) em estudo multicêntrico internacional com 598 pacientes da Inglaterra, Itália e Grécia, não observaram diferença na sobrevida livre de doença. Os resultados obtidos em Campinas-SP, Brasil, por VASSALLO et al. (2002) também não mostraram influência da expressão do CD20 na ocorrência de recaída ou na sobrevida global.

1.6 VÍRUS EPSTEIN-BARR (EBV)

O EBV é um DNA vírus, da família do Herpes vírus, responsável pela mononucleose infecciosa e infecta células epiteliais e linfócitos B da orofaringe. Seu genoma é linear e, ao penetrar no Linfócito B, torna-se circular, formando um epissomo intranuclear. No linfócito B, a infecção é latente, isto é, não há replicação do vírus nem morte celular.

O EBV apresenta três tipos de latência. O tipo I, encontrado no Linfoma de Burkitt, caracteriza-se por expressar somente EBNA-1 (do inglês: Epstein-Barr nuclear antigen) e LMP-2a (do inglês: Latent Membrane Protein). O tipo II, expressa EBNA1, LMP-1 e EBER (do inglês: EBV-

encoded RNAs) e é o tipo de latência encontrado no LH e nos carcinomas de naso-faringe. O tipo III, caracteriza-se por expressar o repertório completo dos genes de latência e é encontrado na mononucleose infecciosa e nos linfomas de pacientes imunossuprimidos.

São inúmeros os trabalhos mostrando a presença do vírus Epstein-Barr (EBV) no LH, conquanto ainda seja especulativo o seu papel na gênese do LH, sabe-se que o genoma do EBV nas células de RS-H é monoclonal, o que demonstra que a infecção ocorreu antes ou foi um dos primeiros eventos da transformação neoplásica. Entretanto, seu efeito não é primordial, uma vez que existem casos de LH em que não se consegue demonstrar a presença do EBV.

A maior associação do EBV com a forma celularidade mista é aceita pela maioria dos autores (KHAN et al. 1993; VASSALLO et al. 2001; ELGUI de OLIVEIRA et al. 2002). A freqüência do EBV no LH varia conforme a idade e o perfil sócio-econômico da região de ocorrência, sendo mais freqüente em crianças de regiões sócio-econômicas menos desenvolvidas e em adultos nas regiões mais ricas (ELGUI de OLIVEIRA et al. 2002). Esta constatação não destoa de GLASER et al. (1997) que relataram maior associação de casos EBV negativos na segunda e terceira décadas, que correspondem ao pico de incidência da esclerose nodular, principalmente nos países desenvolvidos.

Alguns autores mostram redução de expressão de CD20 na presença do EBV (BAI et al. 1994; HERBST et al. 1996). Outros apesar de não terem obtido resultados estatisticamente significativos, sugerem um aumento na

expressão do CD20 nos casos de LH EBV positivo (LAURITZEN et al. 1999, VASSALLO et al. 2001).

2 OBJETIVOS

- 1. Determinar a frequência de expressão de CD20 em casos de LH clássico.**
- 2. Comparar os aspectos demográficos e histológicos dos casos de LH clássico segundo a expressão de CD20.**
- 3. Comparar a evolução clínica, em relação à sobrevida livre de doença e sobrevida global, dos casos de LH clássico com ou sem expressão de CD20.**

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

A partir da totalidade dos pacientes com diagnóstico de LH tratados no Hospital do Câncer de São Paulo entre julho de 1980 e janeiro de 2000 foram excluídos pacientes portadores de HIV, casos com prontuários incompletos, casos com seguimento inferior a um ano (exceto os óbitos do período) e casos com material inadequado ou insuficiente para estudo histológico e imunoistoquímico. Restaram 272 pacientes os quais foram selecionados para o presente trabalho.

Após a revisão histológica, foram excluídos 34 casos por não se tratarem de LH clássico: 6 casos de LHPLN e 28 casos de Linfoma não Hodgkin, a saber: 2 Linfomas T periféricos sem outras especificações; 10 Linfomas de células B rico em Linfócitos T/Histiócitos, 3 Linfomas de Células Grandes Anaplásicas e 13 Linfomas Difusos de Grandes Células B.

Desta forma, fizeram parte deste estudo 238 pacientes com LH clássico, cujos aspectos clínicos, histológicos e evolutivos foram comparados entre os casos que expressavam CD20 e os que não o expressavam.

3.2 DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS

Os dados clínicos e demográficos foram coletados do prontuário médico conforme (Anexo 3).

Os pacientes foram estadiados conforme a classificação de Ann Arbor (Anexo1).

3.3 ANÁLISE MORFOLÓGICA

Os blocos dos 272 casos selecionados foram cortados para a feitura de seis lâminas, a primeira foi corada pela hematoxilina-eosina (HE) e as outras cinco seguiram para a realização das reações imunoistoquímicas com os seguintes anticorpos: CD15, CD30, CD20, CD3 e LMP-1.

3.3.1 Classificação Histológica

As lâminas coradas pelo HE juntamente com o painel imunoistoquímico que incluiu marcadores de células B (CD20), de células T (CD3), de células de Reed-Sternberg (CD15 e CD30) e de EBV (LMP-1) foram revistas por três patologistas sem conhecimento prévio do diagnóstico original e da evolução clínica. O diagnóstico e a classificação nos subtipos histológicos foram feitos com base nos aspectos histológicos e imunoistoquímicos e de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde em 2001 (STEIN 2001).

3.3.2 Imunoistoquímica

As reações imunoistoquímicas foram realizadas pela técnica de complexo estreptavidina-biotina-peroxidase (LSAB 2 System HRP, DAKO®).

No quadro 2 encontram-se relacionados os anticorpos utilizados e suas características

ANTÍGENO	CLONES	ORIGEM	No. CATÁLOGO
CD3	policlonal	DAKO®	A 0452
CD15	CD3D-1	DAKO®	M 0753
CD30	Ber-H2	DAKO®	M 0751
CD20	L26	DAKO®	M 0755
LMP-1	CS1-4	DAKO®	M 0897

Quadro 2 - Anticorpos utilizados, clones e origem.

As reações sempre foram acompanhadas de controle positivo em tecido sabidamente reagente para o anticorpo.

O protocolo seguido está descrito passo a passo no anexo 4.

3.3.2.1 Avaliação

A leitura das lâminas realizou-se em microscópio óptico comum, sendo avaliadas de forma semi-quantitativa, e o critério de positividade foi estabelecido de acordo com o antígeno pesquisado.

Existem vários padrões de positividade, entre os quais:

- Padrão de membrana: a membrana celular apresenta-se desenhada pela coloração marron da peroxidase.

- b. Padrão citoplasmático: o citoplasma da célula apresenta-se corado de marron.
- c. Padrão "dot": apenas um ponto citoplasmático, próximo ao núcleo, correspondente à região do Aparelho de Golgi, apresenta-se corado pela peroxidase.

Apenas as reações que ocorreram nas células RS-H foram consideradas positivas, e com os seguintes padrões:

CD15 e *CD30*; foram consideradas positivas as reações com padrão de membrana e/ou citoplasmático com ou sem a presença de "dot", presente na maioria das células, em qualquer intensidade.

CD20; foram consideradas positivas as reações com padrão de membrana e foram divididas em três grupos conforme o número de células RS-H coradas, a saber: até 10% das células, designado por "+"; de 10% a 50%, designado por "++"; e mais de 50%, designado por "+++" (Figuras 8-10).

CD3; foram consideradas positivas as reações com padrão de membrana e/ou citoplasmático de média a forte intensidade.

A marcação para o EBV foi feita através do *LMP-1* e a reação foi considerada positiva quando presente o padrão citoplasmático ou de membrana, de média a forte intensidade (Figura 11).

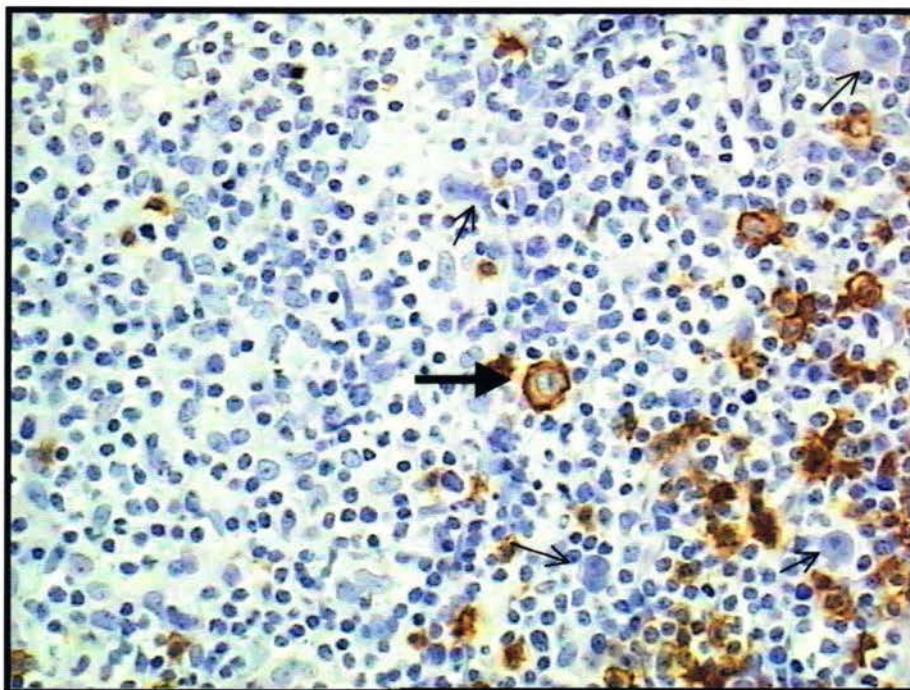


Figura 6. LH clássico CD20 +. Expressão de CD20 em apenas uma célula de Hodgkin (seta maior) e em pequenos linfócitos. As outras células RS-H não se mostram coradas (setas menores)

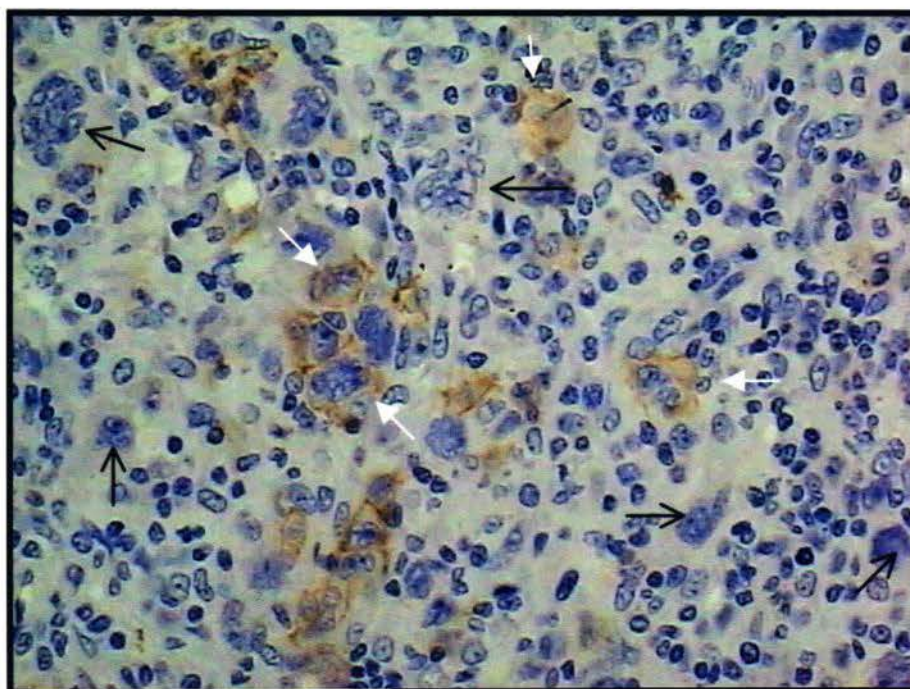


Figura 7. LH clássico CD20++. Expressão de CD20 por menos de 50% das células RS-H. As setas brancas mostram células de RS-H coradas pelo CD20 e as pretas células RS-H não coradas pelo CD20.

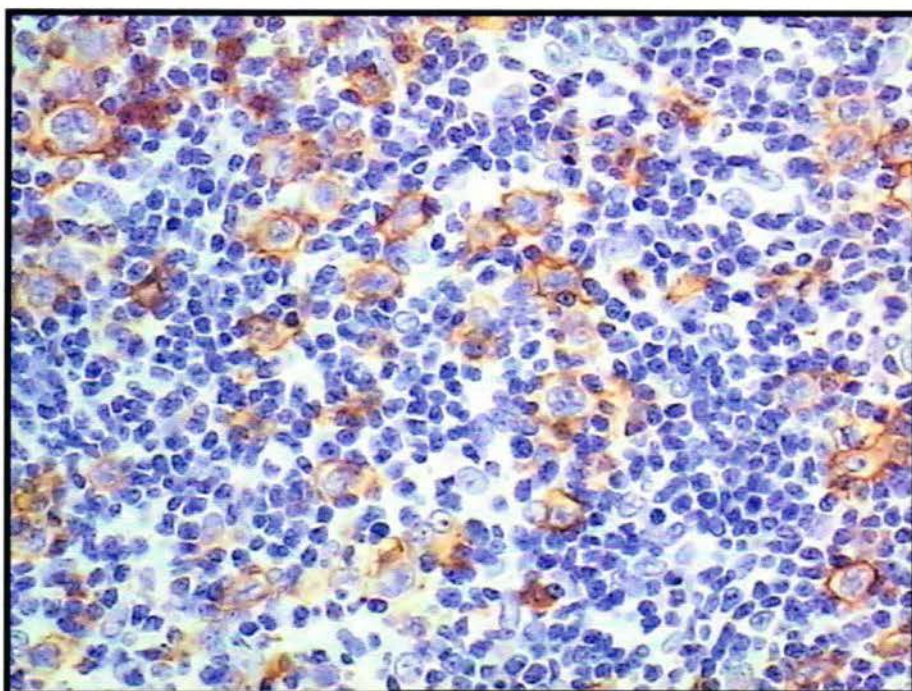


Figura 8. LH clássico CD20+++. Mais de 50% das células RS-H expressam CD20

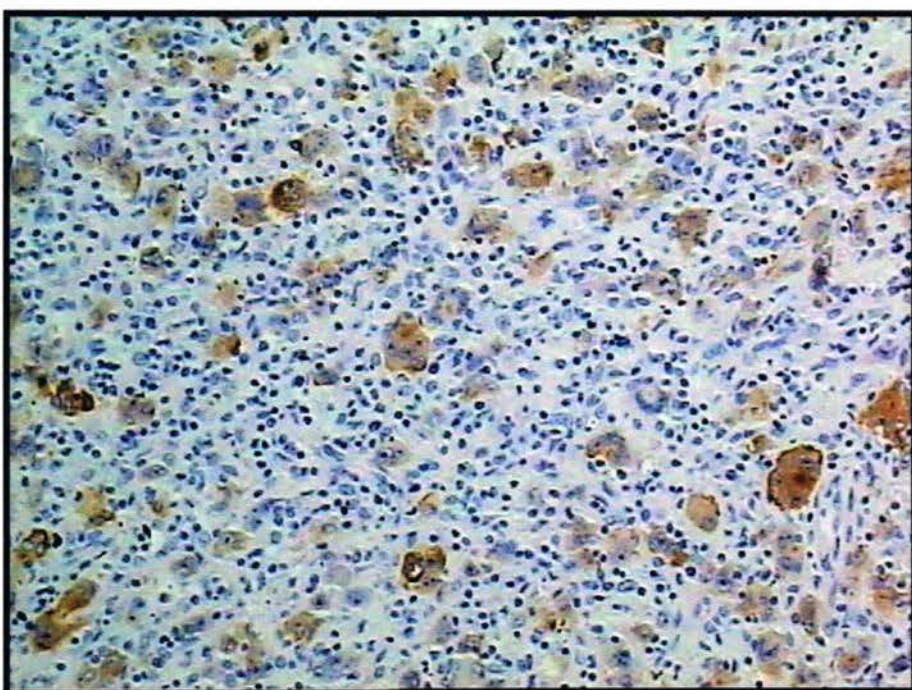


Figura 9. LH LMP-1 positivo. Forte expressão de LMP-1 pela grande maioria das células RS-H

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Toda a análise estatística foi feita utilizando-se o programa SPSS for Windows versão 10.0.

Para a análise da associação das diversas variáveis com a expressão de CD20 pela célula RS-H usou-se o teste de frequência do qui-quadrado. A medida de risco foi a razão de chances (Odds Ratio – OR) estimada pelo modelo de regressão logística e a análise multivariada foi realizada para avaliar a dependência entre as variáveis significativas obtidas no teste do qui-quadrado.

O tempo de sobrevida livre de doença (SLD) foi calculado da data da primeira consulta até a primeira recidiva, nos casos de progressão da doença, considerou-se a data da alteração do esquema quimioterápico como data de recidiva. A sobrevida global (SG) foi calculada desde a primeira consulta até o óbito ou data da última informação para os casos censurados (não mortes).

A análise estatística da evolução clínica (SLD e SG) foi feita através do estimador produto limite de Kaplan-Meier. Para comparar as curvas de sobrevida utilizou-se o teste Log-Rank.

Para a análise múltipla das curvas de sobrevida utilizou-se o modelo de riscos proporcionais de Cox, estimando-se a razão de risco (hazard-ratio-HR).

Para todas as análises estatísticas o intervalo de confiança considerado foi de 95%.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

No anexo 6, encontra-se a relação completa e individualizada dos 238 casos estudados.

Os principais dados demográficos, clínicos e histológicos dos 238 pacientes agrupadamente, encontram-se nas Tabelas 1, 2 e 3

4.1.1 Dados Demográficos e Clínicos

A idade média dos pacientes foi de 27 anos. O paciente mais jovem tinha 3 anos e o mais velho, 91 anos. A grande maioria dos pacientes tinha até 40 anos (81%) (Tabela 1). A curva de incidência nas diferentes idades apresentou apenas um pico na faixa etária de 11 a 20 anos, a partir da qual decaía gradativamente (Gráfico 1).

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e histológicas dos 238 casos de LH clássico.

variável	categoria	total	
		n.º	%
idade (anos)	0-20	99	41,6
	21-40	94	39,5
	41-99	45	18,9
sexo	masculino	137	57,6
	feminino	101	42,4
sintomas B*	não	105	46,0
	sim	123	54,0
tipo histológico	LH não classificados	25	10,5
	LH cm	86	36,1
	LH en	116	48,7
	LH rl	5	2,1
	LH dl	6	2,5
CD15	negativo	64	26,9
	positivo	174	73,1
CD30	negativo	36	15,1
	positivo	202	84,9
CD20	negativo	205	86,1
	positivo +	21	8,8
	positivo ++	6	2,5
	positivo +++	6	2,5
CD3	negativo	223	93,7
	positivo	15	6,3
EBV	negativo	141	59,2
	positivo	97	40,8
estadio	I	13	5,5
	II	75	31,5
	III	96	40,3
	IV	54	22,7
recidiva	não	144	60,5
	sim	94	39,5
óbito	não	177	74,4
	sim	61	25,6
TOTAL		238	100

* Total = 228

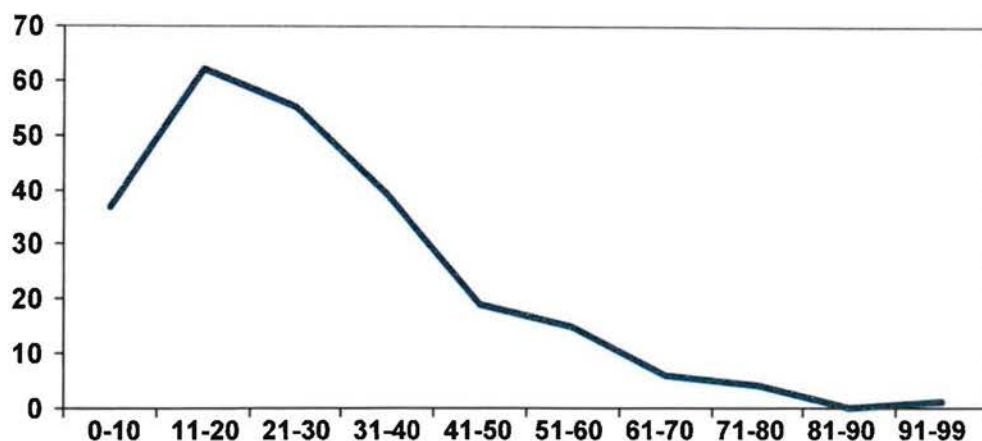


Gráfico 1 - Número de casos de LH clássico nas diferentes faixas tárias

Houve preponderância do sexo masculino (57,6%), exceto no tipo histológico esclerose nodular, onde a proporção de mulheres foi maior (62/116) (Tabelas 1 e 3; Gráficos 2 e 3).

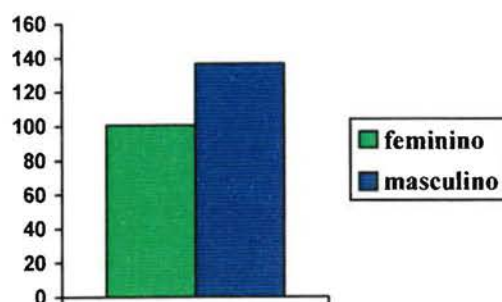


Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes com LH clássico conforme o sexo.

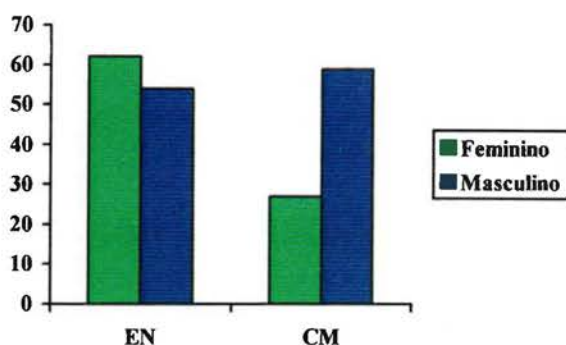


Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes com LH esclerose nodular (EN) e celularidade mista (CM) conforme o sexo.

Os sintomas B, caracterizados por febre acima de 38° C, sudorese noturna e/ou perda de mais de 10% da massa corpórea nos seis meses precedentes, estiveram presentes na maioria dos pacientes (54%) (Tabela 1; Gráfico 4). Contudo, no prontuário clínico de 10 pacientes, não constavam informações claras sobre a presença dos sintomas B.

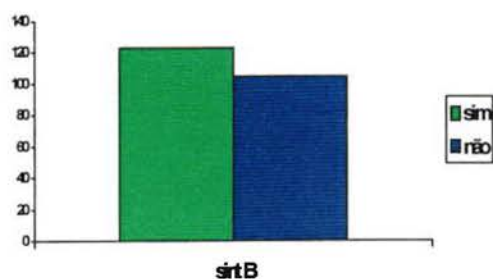


Gráfico 4 - Distribuição dos pacientes com LH clássico conforme a presença de sintomas B

Mais da metade dos pacientes (63%) estavam em estádios avançados da doença (III e IV). O índice de recidiva foi 39,5% e o de óbito foi 25,6% (Tabela 1; Gráficos 5 e 6).

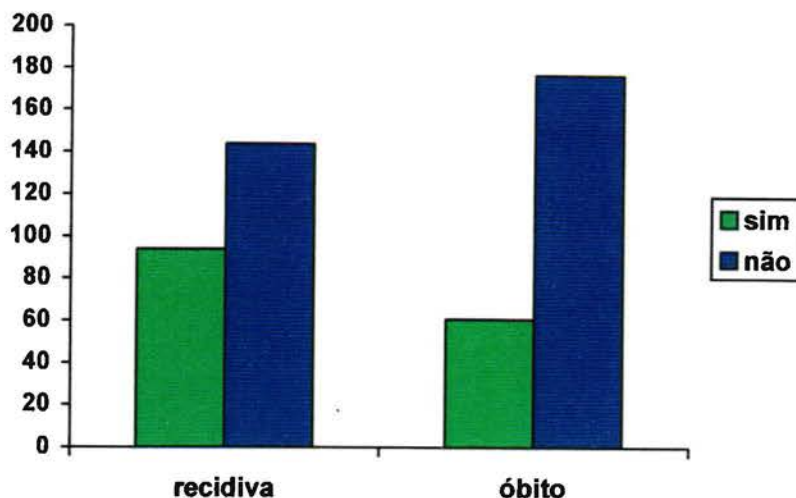


Gráfico 5 - Distribuição dos casos de LH clássico conforme a apresentação de recidiva e óbito.

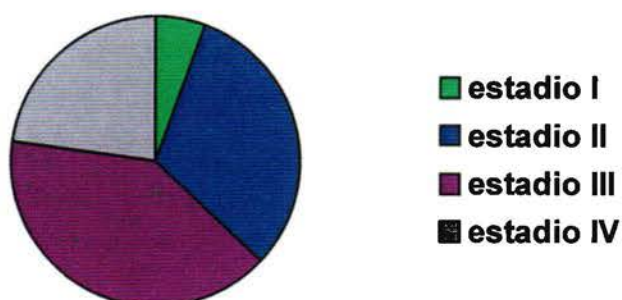


Gráfico 6 - Distribuição dos casos de LH clássico conforme o estadiamento.

Na primeira consulta, 50% dos pacientes apresentavam sintomatologia há mais de 6 meses, As principais queixas estão relacionadas na Tabela 2 e podem ser divididas em 4 grupos:

1. Linfadenomegalia, presente na maioria dos casos (71,5%), sendo a região cervical a mais referida pelos pacientes (46,6%)

2. Sintomas gerais (febre, emagrecimento, fraqueza, prurido e palidez), presentes em 14,7% dos pacientes.
3. Sintomas respiratórios (tosse, dor torácica e dispnéia), presentes em 7,1% dos casos.
4. Outros (por exemplo: edema de face, tumor na perna, dor de garganta, etc.), presentes em 6,7% dos casos.

Tabela 2 - Queixas dos pacientes com LH clássico no primeiro atendimento.

GRUPOS	QUEIXAS INICIAIS	Nº	(%)
Linfadenomegalia	Tumor cervical	111	(46,6)
	Tumor inguinal	5	(2,1)
	Tumor axilar	12	(5,0)
	Tumor em outro sítio	42	(17,6)
total		170	(71,5)
Sintomas Gerais	Febre	13	(5,5)
	Emagrecimento	10	(4,2)
	Fraqueza	6	(2,5)
	Prurido	3	(1,3)
	Palidez	3	(1,3)
total		35	(14,7)
Sintomas Respiratórios	Tosse	8	(3,4)
	Dor torácica	7	(2,9)
	Dispnéia	2	(1,0)
total		17	(7,1)
Outras		16	(6,7)
TOTAL		238	(100)

Os principais esquemas quimioterápicos empregados no tratamento do LH foram: MOPP e ABVD, cujas drogas e doses utilizadas encontram-se em anexo 5.

Os pacientes foram tratados segundo os protocolos vigentes na época do diagnóstico. Entre 1980 e 1985 utilizava-se o esquema quimioterápico MOPP, tendo sido tratados nesta época 44% dos pacientes. A partir de 1986 passou-se a utilizar ABVD associado a MOPP, principalmente nos casos de mau prognóstico ou de recidiva, e foram tratados nesta época 31% dos pacientes. Somente a partir de 1995 o esquema ABVD mostrou-se mais eficiente e passou a ser amplamente empregado e 25% dos pacientes foram assim tratados (Quadro 3).

Período	Tratamento	Pacientes
1980 - 1985	MOPP	44%
1986 - 1994	MOPP ou MOPP/ABVD	31%
A partir de 1995	ABVD	25%

Quadro 3 – Esquemas quimioterapêuticos empregados e frequência dos pacientes nos diferentes períodos.

4.1.2 Dados Histológicos

O sítio das biópsias analisadas foi preferencialmente linfonodo (90%). Os casos em que a biópsia não era de linfonodo ou nos quais a

fragmentação do material dificultava a avaliação da arquitetura, não foram classificados.

O tipo histológico mais freqüente foi a esclerose nodular (48,7%) (Tabela 1). A relação entre os tipos histológicos, idade e sexo encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos tipos histológicos do LH clássico segundo a idade e o sexo

variável	categoria	Tipo histológico					total
		NC nº (%)	CM nº (%)	EN nº (%)	DL nº (%)	RL nº (%)	
idade	0-20	11 (11)	37 (37)	44 (44)	4 (4)	3 (3)	99 (100)
	21-40	9 (10)	23 (24)	61 (65)	- -	1 (1)	94 (100)
	41-99	5 (11)	26 (58)	11 (24)	1 (2)	2 (5)	95 (100)
sexo	masculino	16 (12)	59 (43)	54 (39)	3 (2)	5 (4)	137 (100)
	feminino	9 (9)	27 (27)	62 (61)	2 (2)	1 (1)	101 (100)

NC: não classificado. CM: celularidade mista. EN: esclerose nodular. DL: depleção linfocitária. RL: rico em linfócitos.

Pode-se observar que na faixa etária de 21 a 40 anos o tipo histológico mais freqüente foi a esclerose nodular, enquanto nos pacientes acima de 41 anos predominou a celularidade mista. Enquanto 61% das mulheres apresentaram a forma esclerose nodular, apenas 39% dos homens apresentaram este tipo histológico (Tabela 3; Gráficos 3 e 7).

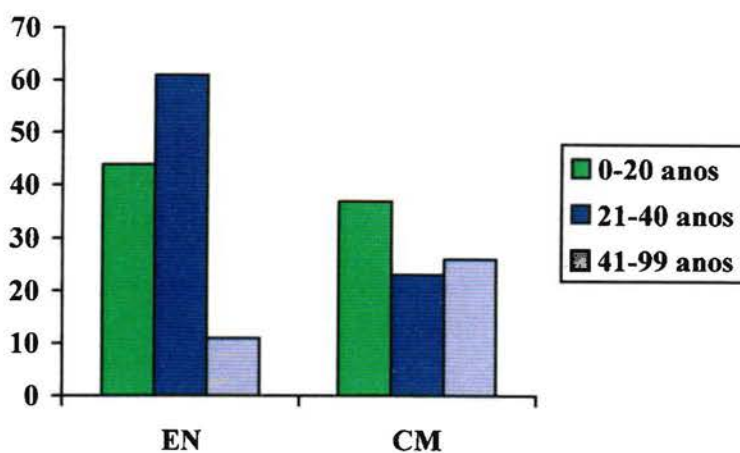


Gráfico 7 – Distribuição dos casos de LH clássico esclerose nodular (EN) e celularidade mista (CM) conforme a idade.

CD15 e CD30 foram positivos na grande maioria dos casos (73,1% e 84,9%, respectivamente). Em 21 casos (8,8%) 10% das células RS-H expressaram CD20, em 6 casos (2,5%) o CD20 foi expresso por 10% a 50% das células RS-H e outros 6 casos (2,5%) expressaram CD20 em mais de 50% das células RS-H. O CD3 foi positivo em 6,3% dos casos. O EBV esteve associado com o LH clássico em 40,8% dos casos (Tabela 1).

4.2 COMPARAÇÃO DOS DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS COM A EXPRESSÃO DO CD20.

4.2.1 Análise Univariada

Tabela 4 - Associação entre a expressão de CD20 e os dados demográficos, clínicos e histológicos.

variável	categoria	CD 20		Total nº (%)	p*
		negativo nº (%)	positivo nº %		
idade (anos)	0-20	83 (83,8)	16 (16,2)	99 (100)	0,043
	21-40	87 (92,6)	7 (7,4)	94 (100)	
	41-99	35 (77,8)	10 (22,2)	45 (100)	
sexo	masculino	111 (81,0)	26 (19,0)	137 (100)	0,008
	feminino	94 (93,1)	7 (6,9)	101 (100)	
tipo histológico	outros	138 (90,8)	14 (9,2)	152 (100)	0,006
	LHCM	67 (77,9)	19 (22,1)	86 (100)	
	LHEN	104 (89,7)	12 (10,3)	116 (100) ^a	0,022
	LHCM	67 (77,9)	19 (22,1)	86 (100) ^a	
sintomas B	não	89 (84,8)	16 (15,2)	105 (100) ^b	0,504
	sim	108 (87,8)	15 (12,2)	123 (100) ^b	
estadio	I-IIa	50 (84,7)	9 (15,3)	59 (100)	0,722
	IIb-IV	155 (86,6)	24 (13,4)	179 (100)	
LMP-1	negativo	131 (92,9)	10 (7,1)	141 (100)	<0,001
	positivo	74 (76,3)	23 (23,7)	97 (100)	
recidiva	não	126 (87,5)	18 (12,5)	144 (100)	0,451
	sim	79 (84,0)	15 (16,0)	94 (100)	
óbito	não	154 (87,0)	23 (13,0)	177 (100)	0,564
	sim	51 (83,6)	10 (16,4)	61 (100)	

p*: avaliado pelo qui-quadrado; a: total 202 casos; b: total 228 casos

A comparação dos dados demográficos, clínicos e histológicos com a expressão do CD20 nos 238 casos de LH clássico foi feita pelo teste de associação do qui-quadrado e estão expostos na Tabela 4. Nesta análise o CD20 foi considerado positivo quando expresso pela célula RS-H em qualquer intensidade (+, ++ ou +++).

A comparação da expressão do CD20 entre os tipos histológicos foi feita de duas maneiras:

1. Comparou-se a expressão de CD20 entre os 86 casos de LHCM e os 116 casos de LHEN ($p=0,022$) (Gráfico 8).
2. Comparou-se a expressão do CD20 entre os 86 casos de LHCM e os demais 152 casos de LH clássicos, dos outros tipos histológicos ou não classificados, agrupados ($p=0,006$).

Em ambas comparações verificou-se a associação da forma celularidade mista com a expressão de CD20.

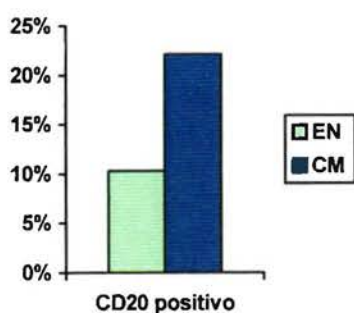


Gráfico 8 – Frequência da expressão de CD20 nos tipos histológicos esclerose nodular (EN) e celularidade mista (CM)

A expressão de CD20 pela célula RS-H associou-se a 22,2% dos pacientes acima de 41 anos, a 7,4% dos pacientes entre 21 e 40 anos e a 16,2% dos pacientes abaixo de 20 anos ($p=0,043$) (Gráfico 9).

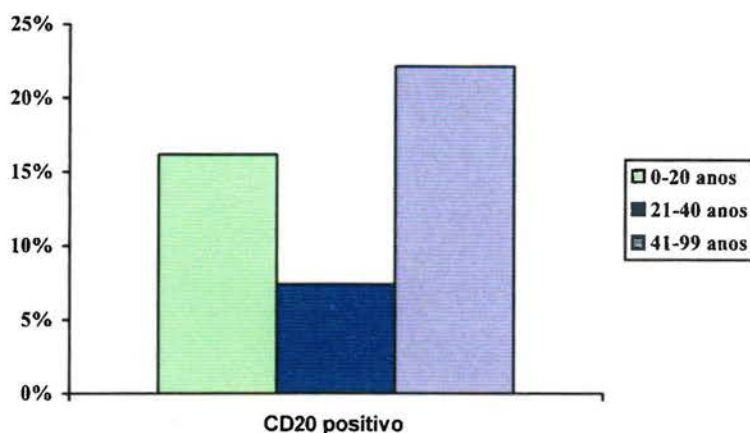


Gráfico 9 – Frequência da expressão de CD20 nas diferentes faixas etárias.

Entre os pacientes do sexo masculino, 26 (19%) apresentaram CD20 positivo, enquanto para o sexo feminino, essa ocorrência foi de apenas 7 (6,9%) casos ($p=0,08$) (Gráfico 10).

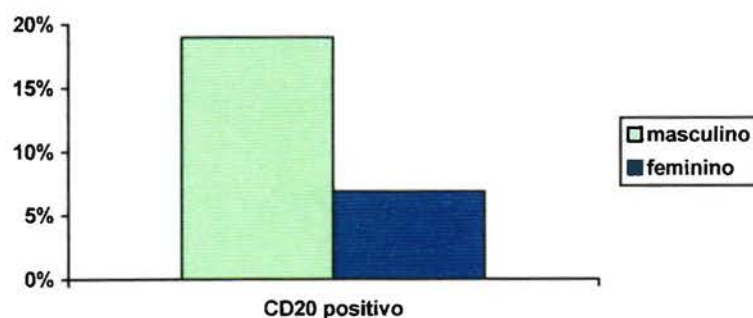


Gráfico 10 – Frequência da expressão de CD20 no sexo masculino e feminino.

Obtivemos uma forte correlação entre os LH associados ao EBV (LMP-1 +) e a expressão de CD20 ($p < 0,001$) (Gráfico 11).

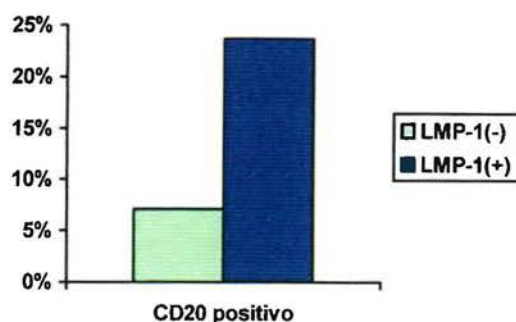


Gráfico 11 – Frequência da expressão de CD20 nos casos de LH clássico não relacionados (LMP-1-) e relacionados ao EBV ((LMP-1+).

4.2.2 Análise multivariada

A análise multivariada, incluindo-se as variáveis idade, sexo, tipo histológico e EBV, frente à expressão de CD20 pela célula RS-H, mostrou que apenas o EBV manteve-se com significância estatística ($p = 0,034$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise de regressão logística das variáveis idade, sexo, tipo histológico e EBV frente à expressão de CD20 no LH Clássico

variável	categoria	OR bruta	p	OR *aj	p
Idade (anos)	0-20	1	0,052	1	0.466
	21-40	0,4		0,6	
	41-99	1,5		1,2	
sexo	feminino	1	0,011	1	0.083
	masculino	3,1		2,2	
Tipo histológico	outros	1	0,007	1	0,183
	LHCM	2,8		1,8	
EBV	não	1	0,001	1	0.034
	sim	4,1		2,5	

OR : "Odds Ratio"

*aj: ajustada por idade, sexo, tipo histológico e EBV

4.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA

Os 238 pacientes foram seguidos em média por 7 anos, variando de 10 dias a 30 anos.

4.3.1 Sobrevida Livre de Doença (SLD)

Foram analisados 238 pacientes com LH clássico dos quais 94 apresentaram recidiva da doença. Os principais dados desta análise estão na Tabela 6.

A SLD foi analisada frente aos seguintes parâmetros: idade, sexo, estadio, sintomas B, CD20 e LMP-1. E nenhum deles com exceção da idade ($p < 0,001$) alterou a SLD em níveis estatisticamente significativos. Algumas curvas de SLD estão no Gráfico 12.

Tabela 6 - SLD dos 238 pacientes com LH clássico segundo parâmetros demográficos, clínicos e histológicos.

variável	categoria	prob. sobrevida acumulada				p (log rank)
		2a (%)	5a (%)	10a (%)	15a (%)	
Idade (anos)	0-20	92,5	79,1	71,0	64,6	<0,001
	21-40	86,7	68,3	48,2	23,5	
	41-99	70,4	41,4	30,2	15,1	
sexo	masculino	82,8	63,7	47,4	36,0	0,068
	feminino	90,5	73,7	64,1	40,8	
estadio	I-IIa	89,2	70,8	67,5	37,9	0,192
	IIb-IV	85,0	67,0	50,6	39,4	
	I-III	87,4	67,8	58,1	40,4	0,146
	IV	81,2	68,9	39,5	29,6	
sintomas B*	não	84,7	67,5	54,7	34,0	0,606
	sim	87,8	70,3	57,6	45,5	
cd20	negativo	85,9	68,0	54,7	40,7	0,843
	positivo	87,5	67,9	53,9	33,7	
EBV	negativo	86,5	66,6	50,1	35,5	0,377
	positivo	85,5	69,8	59,4	42,0	
total		86,1	68,0	54,4	38,6	

* total de casos: 228

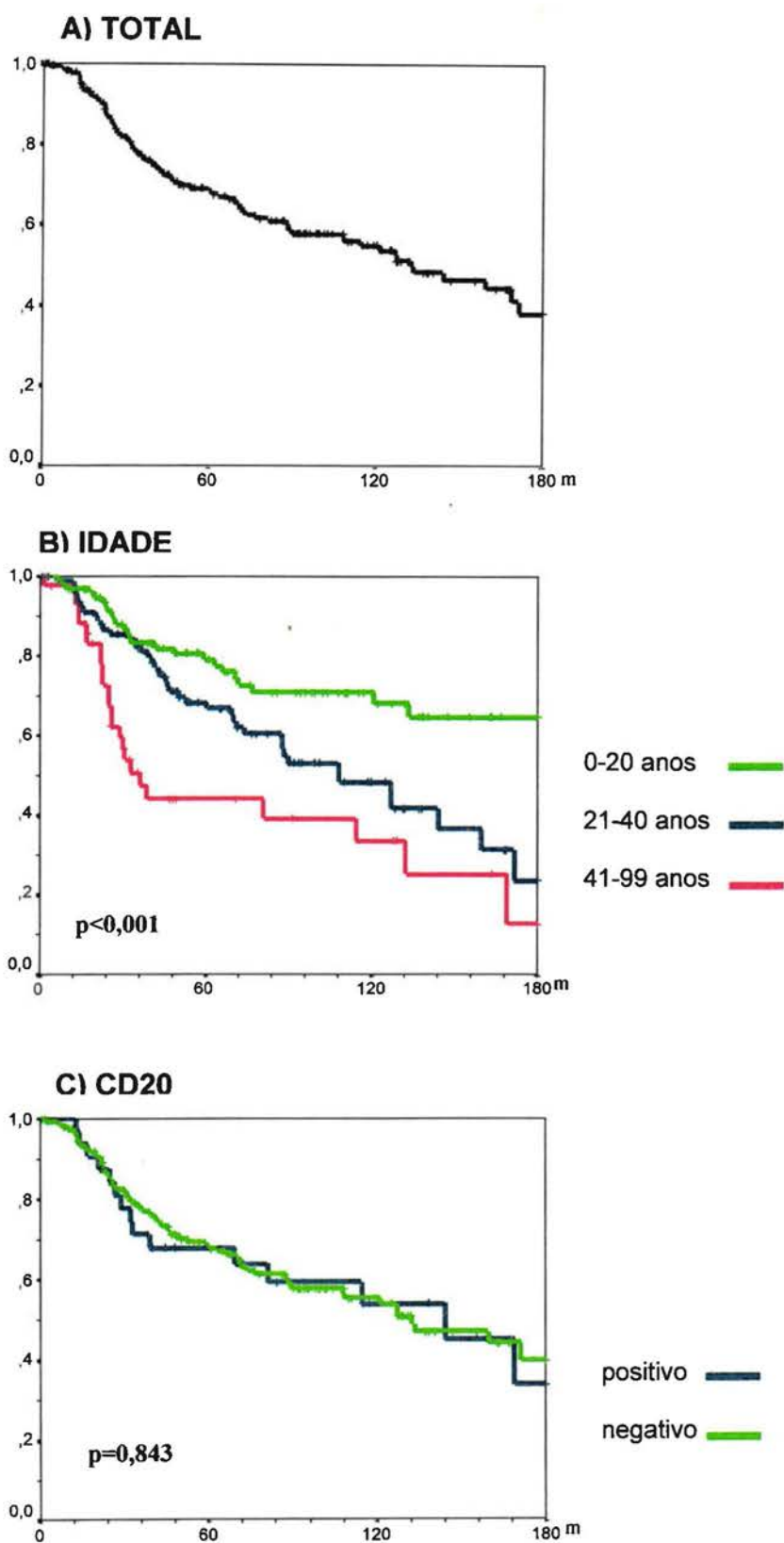


Gráfico 12 - Sobrevida livre de doença dos 238 pacientes com LH clássico.

4.3.2 Sobrevida Global (SG)

Entre os 238 pacientes estudados ocorreram 61 mortes. A probabilidade de sobrevida global em 5 anos foi 80,4% e em 10 anos foi 70,5%.

A sobrevida global foi analisada segundo os seguintes parâmetros: faixa etária, sexo, tipo histológico, estadiamento, sintomas B, EBV e CD20. Os dados desta análise estão expostos na Tabela 7.

Foram observadas diferenças nas curvas de sobrevida global em relação a faixa etária ($p < 0,001$) e ao estadiamento ($p = 0,012$). Sexo, tipo histológico, associação com o EBV e CD20 não alteraram a sobrevida global dos 238 pacientes. O Gráfico 13 mostra alguma das curvas de SG.

Tabela 7 - SG dos 238 pacientes com LH clássico segundo parâmetros demográficos, clínicos e histológicos.

variável	categoria	prob sobrevida acumulada			p (log rank)
		5a (%)	10a (%)	15a (%)	
idade	0-20	87,1	80,3	76,1	<0,001
	21-40	83,4	69,2	58,7	
	41-99	56,4	48,6	38,9	
sexo	masculino	73,7	67,4	59,3	0,061
	feminino	89,7	73,8	64,6	
estadio	I-IIa	90,8	83,7	83,7	0,012
	IIb-IV	77,1	66,4	55,0	
Sintomas B*	não	83,8	78,7	69,0	0,070
	sim	78,3	65,0	44,8	
CD20	negativo	81,5	70,7	62,6	0,622
	positivo	73,8	68,9	59,0	
EBV	negativo	85,4	71,8	61,7	0,302
	positivo	73,0	67,7	62,5	
TOTAL		80,4	70,5	62,0	

* total de casos: 228

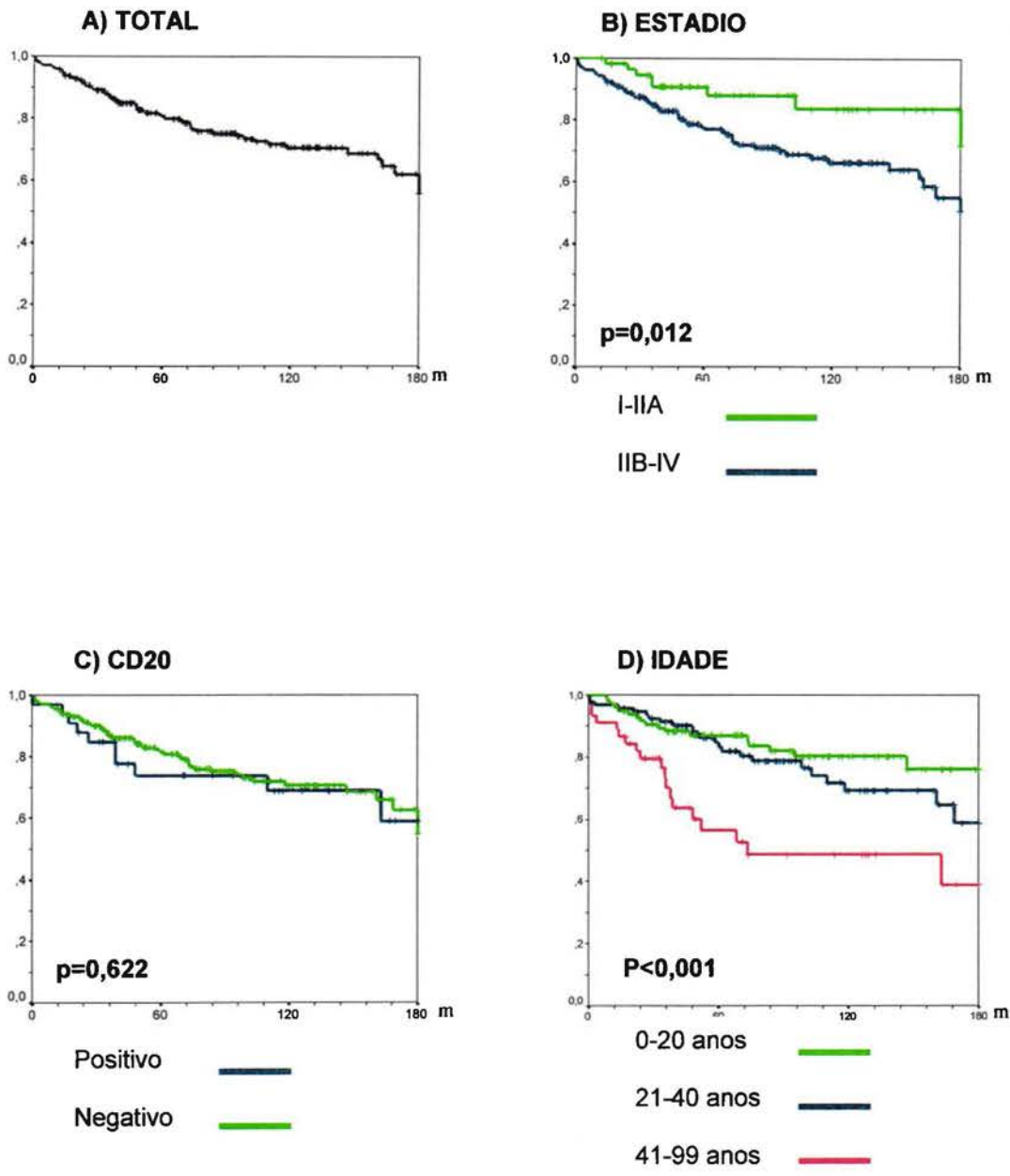


Gráfico 13 - Sobrevida global dos 238 pacientes com LH clássico

4.3.3 Sobrevida livre de doença nas diferentes faixas etárias

Encontra-se na tabela 8 a análise da SLD nas faixas etárias de 0 a 20, de 21 a 40 e de 41 a 99 anos, frente as seguintes variáveis: sexo, estadiamento, presença de sintomas B, expressão de CD20 e de LMP-1.

Apenas o estadiamento alterou a curva da SLD em níveis estatisticamente significativos ($p=0,046$) na faixa etária de 0 a 20 anos. As demais variáveis, inclusive a expressão de CD20, não influenciaram as curvas de sobrevida nas diferentes faixas etárias

Tabela 8 – Análise da SLD nas faixas etárias de acordo com sexo, estadiamento, presença de sintomas B e expressão de CD20 e de LMP-1.

variável	p (log-rank)		
	0-20 anos	21-40 anos	41-99 anos
Sexo	0,295	0,749	0,160
Estadio	0,046	0,652	0,570
Sintomas B	0,574	0,520	0,592
CD20	0,145	0,285	0,437
EBV	0,193	0,391	0,240

4.3.4 Sobrevida global nas diferentes faixas etárias

Restringimos a análise da sobrevida global às seguintes faixas etárias, de 0 a 20, de 21 a 40 e de 41 a 99 anos. Avaliamos o efeito das variáveis, sexo, tipo histológico, estadiamento, sintomas B, CD20 e EBV na

sobrevida global nestas faixas etárias. Os resultados serão descritos a seguir:

0 - 20anos

Pertenceram a esta faixa etária 99 pacientes que foram seguidos em média por 8 anos, variando de 8 meses a 30 anos. Suas principais características clínicas, demográficas e histológicas estão na tabela 9.

Tabela 9 - Características demográficas, clínicas e histológicas dos pacientes de 0 a 20 anos com LH clássico.

variável	categoria	total	
		n.º	%
sexo	masculino	58	58,6
	feminino	41	41,4
síntomas B*	não	51	53,7
	sim	44	46,3
tipo histológico	LH não classificados	11	11,1
	LH cm	37	37,4
	LH en	44	44,4
	LH rl	3	3,0
	LH dl	4	4,0
CD20	negativo	83	83,8
	positivo +	10	10,1
	positivo ++	2	2,0
	positivo +++	4	4,0
EBV	negativo	51	51,5
	positivo	48	48,5
estadio	I	7	7,1
	II	29	29,3
	III	46	46,5
	IV	17	17,2
recidiva	não	74	74,7
	sim	25	25,3
óbito	não	82	82,8
	sim	17	17,2
TOTAL		99	100

* Total = 95

Nesta faixa etária não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as curvas de sobrevida frente as diversas variáveis estudadas (sexo, estadiamento, sintomas B, CD20 e LMP-1) (Tabela 10).

Tabela 10 – Análise da SG nas diferentes faixas etárias conforme sexo, estadiamento, presença de sintomas B, expressão de CD20 e de LMP-1

variável	p(log-rank)		
	0-20 anos	21-40 anos	41-99 anos
sexo	0,325	0,991	0,062
estadio	0,063	0,093	0,528
Sintomas B	0,989	0,008	0,903
CD20	0,186	0,018	0,968
LMP-1	0,765	0,271	0,301

21 - 40 anos

A Tabela 11 mostra as principais características demográficas, clínicas e histológicas dos 94 pacientes pertencentes a esta faixa etária. O tempo de seguimento destes pacientes foi de 8 anos em média, variando de 10 dias a 27 anos.

Verificou-se nesta faixa etária pequena proporção de LH clássico associado ao EBV.

Tabela 11 - Características demográficas, clínicas e histológicas dos casos de LH clássico de 21 a 40 anos.

variável	categoria	total	
		n. ^o	%
sexo	masculino	48	51,1
	feminino	46	48,9
sintomas B*	não	38	42,2
	sim	52	57,8
tipo histológico	LH não classificados	9	9,6
	LH cm	23	24,5
	LH en	61	64,9
	LH rl	1	1,1
	LH dl	-	-
CD20	negativo	87	92,6
	positivo +	4	4,3
	positivo ++	2	2,1
	positivo +++	1	1,1
EBV	negativo	72	76,6
	positivo	22	23,4
estadio	I	5	5,3
	II	32	34,0
	III	31	33,0
	IV	26	27,7
recidiva	não	50	53,2
	sim	44	46,8
óbito	não	70	74,5
	sim	24	25,5
TOTAL		94	100

* Total =90

Como pode-se analisar nos Gráficos 14B e 15B, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as curvas de sobrevida segundo a expressão de CD20 ($p=0,018$) e a presença de sintomas B ($p=0,008$). O estadiamento alterou a curva de SG, porém sem significância

estatística ($p=0.093$) (Gráfico 16B). Os demais parâmetros não modificaram a SG. (Tabela 10).

A análise multivariada incluindo as variáveis CD20 e Sintomas B frente à SG, pelo modelo de regressão de Cox, mostrou que ambas são importantes fatores prognósticos (Tabela 12). Nota-se que a expressão de CD20 teve significância estatística quando ajustado por sintomas B e por estadiamento (Tabelas 12 e 13).

Tabela 12 – Análise multivariada da SG dos pacientes de 21 a 40 anos segundo a expressão de CD20 e sintomas B.

variável	categoria	HR	IC 95%	p
CD20	negativo	1,0	1,1 - 10,3	0,028
	positivo	3,4		
sint B	ausentes	1,0	1,3 - 11,9	0,016
	presentes	3,9		

HR:Odds ration

I.C: intervalo de confiança

Tabela 13 – Análise multivariada da SG dos pacientes de 21 a 40 anos segundo o estadiamento e a expressão de CD20.

variável	categoria	HR	IC 95%	p
estadio	I - IIA	1,0	0,9 – 10,0	0,08
	IIB - IV	2,9		
CD20	negativo	1,0	1,3 - 11,3	0,017
	positivo	3,8		

HR:Odds ration

I.C: intervalo de confiança

41 – 99 anos

Nesta faixa etária havia 45 pacientes, cujas características demográficas, clínicas e histológicas estão expostas na Tabela 14.

Observou-se grande proporção de casos de LH clássico associado ao EBV nesta faixa etária.

O tempo de seguimento médio destes pacientes foi de 5 anos, variando de 16 dias a 17 anos. O sexo masculino apresentou tendência a menor SG, porém sem significância estatística ($p=0,062$) (Gráfico 17C).

Nenhuma das outras variáveis mostrou diferença nas curvas de SG (Tabela 10).

Tabela 14 - Características demográficas, clínicas e histológicas dos pacientes de 41 a 99 anos com LH clássico.

variável	categoria	total	
		n.º	%
sexo	masculino	31	68,9
	feminino	14	31,1
sintomas B*	não	16	37,2
	sim	27	62,8
tipo histológico	LH não classificados	5	11,1
	LH cm	26	57,8
	LH en	11	24,4
	LH rl	2	4,4
	LH dl	1	2,2
CD20	negativo	35	77,8
	positivo +	7	15,6
	positivo ++	2	4,4
	positivo +++	1	2,2
EBV	negativo	18	40,0
	positivo	27	60,0
estadio	I	1	2,2
	II	14	31,1
	III	19	42,2
	IV	11	24,4
recidiva	não	20	44,4
	sim	25	55,6
óbito	não	25	55,6
	sim	20	44,4
TOTAL		45	100

* Total =43

Fundação Antonio Prudente
 Ana Maria Rodrigues Alves Kuminari
 Coordenadora Pós-Graduação

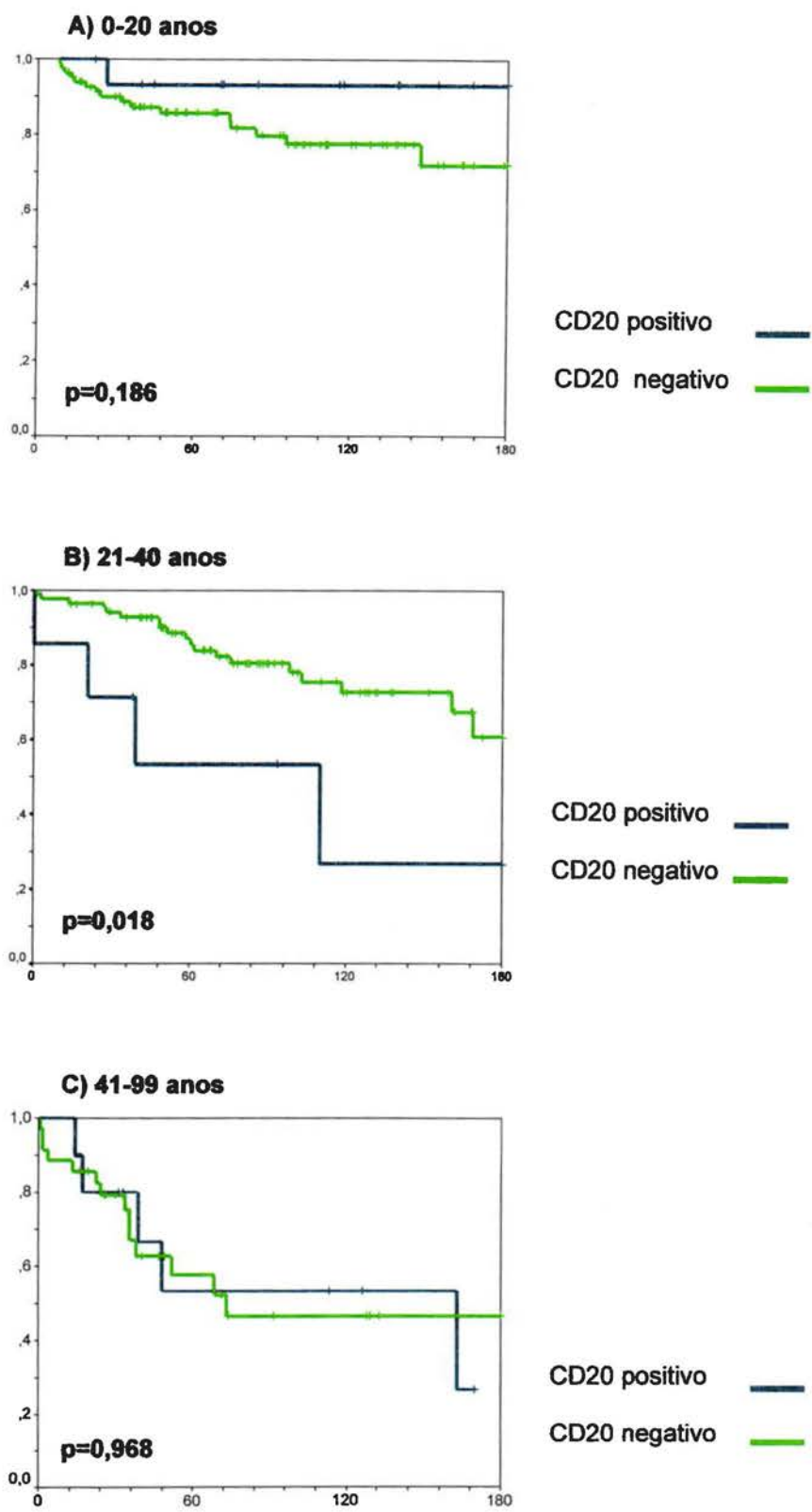


Gráfico 14 – Sobrevida global nas diferentes faixas etárias segundo a expressão de CD20.

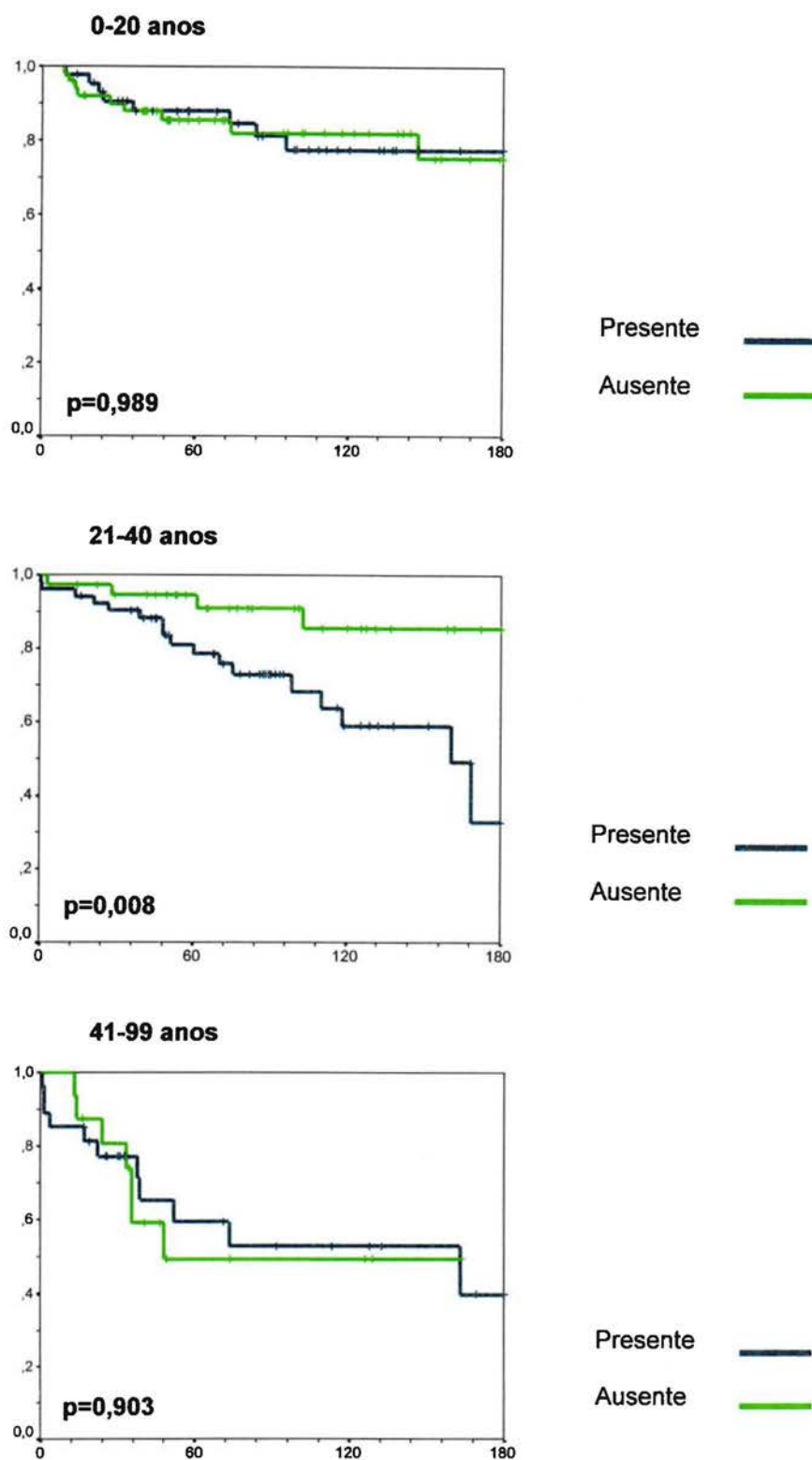


Gráfico 15 – Sobrevida global nas diferentes faixas etárias segundo a presença de sintomas B

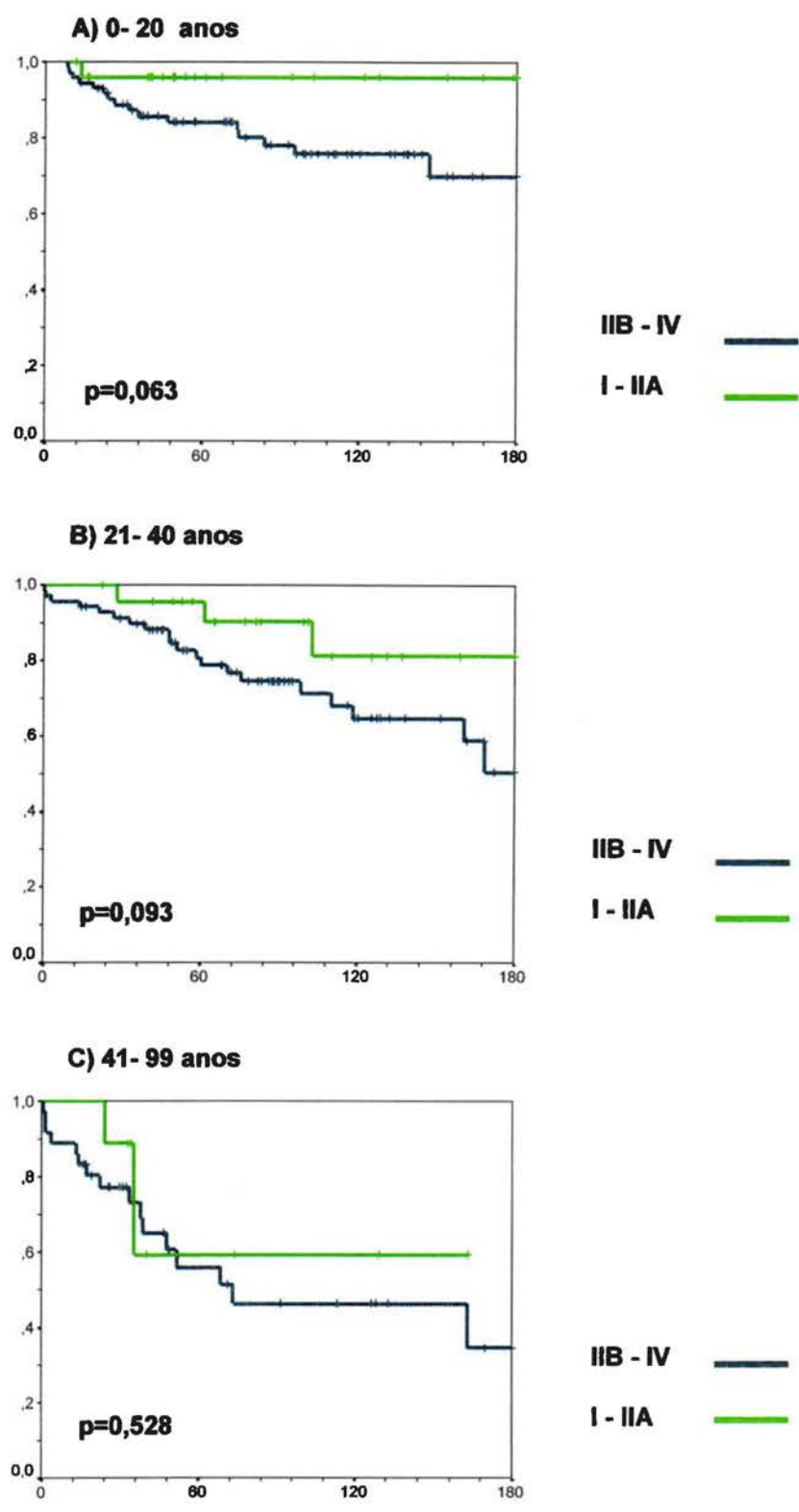


Gráfico 16 – Sobrevida global nas diferentes faixas etárias segundo o estadiamento.

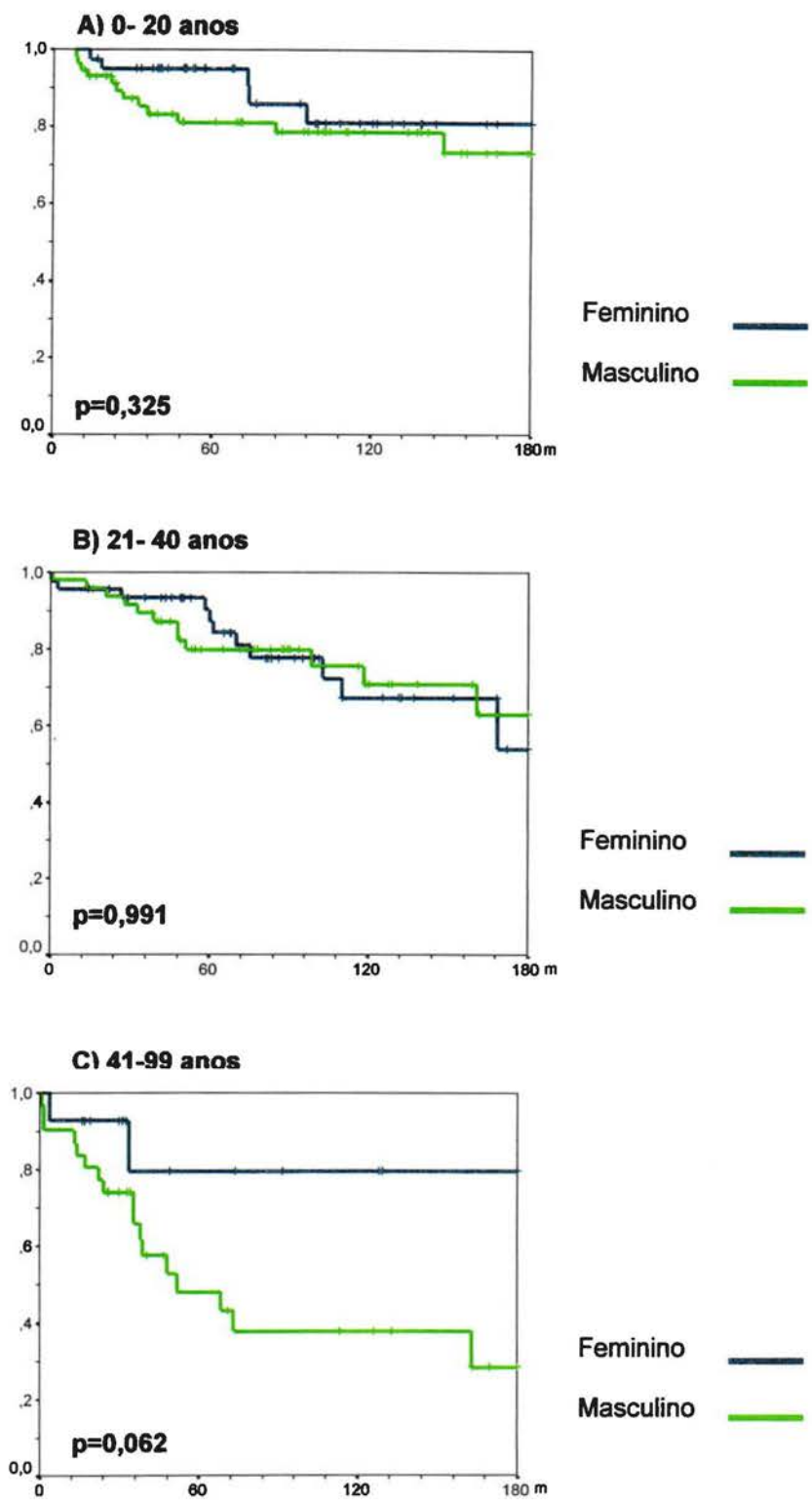


Gráfico 17 – Sobrevida global nas diferentes faixas etárias segundo o sexo.

5 DISCUSSÃO

De acordo com a OMS em 2001 a forma celularidade mista corresponde a 20-25% dos LH clássicos, sendo mais elevada nos países em desenvolvimento (STEIN 2001). Neste estudo obtivemos 36% de LHCM, que é uma frequência bastante elevada, não ultrapassando contudo, o valor da forma esclerose nodular (48%). Talvez a maior frequência de LHCM esteja relacionada a maior incidência de LH clássico relacionado ao EBV nos países subdesenvolvidos e, como se viu neste estudo, a forma CM está mais frequentemente associada ao EBV.

A curva de incidência por idade com apenas um pico entre 11 e 20 anos, é diferente da curva bimodal característica, vastamente relatada na literatura médica, estando, todavia, de acordo com os dados recentes do Estado de São Paulo relatados por PAES et al. (2000).

A análise univariada demonstrou forte associação entre a expressão de CD20 e idade, sexo, tipo histológico e EBV. Entretanto, a análise multivariada mostrou que idade, sexo e tipo histológico eram fatores interdependentes, e que somente o EBV era fator independente relacionado à expressão de CD20.

A dependência entre idade, sexo e tipo histológico pode ser entendida considerando o fato que alguns tipos histológicos são mais frequentes em determinadas faixas etárias e em determinado sexo. Por exemplo, a esclerose nodular é mais frequente em mulheres de 20 a 40 anos, enquanto

que a celularidade mista é mais freqüente em homens acima de 41 anos (Tabela 3).

Em 40,8% dos 238 casos estudados encontramos associação com o EBV, detectada por imunoistoquímica (LMP-1). Alguns autores em nosso meio, utilizando técnicas mais sensíveis, relatam uma freqüência maior de LH EBV positivo. ELGUI de OLIVEIRA et al. (2002) observaram a infecção pelo EBV em 64% dos 94 casos estudados através da detecção de EBER por hibridação *in situ*. VASSALLO et al. (2001) estudaram 78 casos, encontrando 67% de positividade por hibridação *in situ* (EBER) e 46%, por imunoistoquímica (LMP-1). A pesquisa de EBV por hibridação *in situ* da presente amostra encontra-se em andamento, para melhor esclarecimento destas divergências

A associação de EBV com a forma celularidade mista, descrita pela maioria dos autores, confirma-se na casuística deste trabalho. Obtivemos 62% (53/86) de positividade para EBV na forma celularidade mista, enquanto a positividade foi de 23% (27/116), 60% (3/5) e 50% (3/6) nos casos de LHEN, LHDL e LHRL, respectivamente.

Em nossa casuística observou-se uma forte associação entre a expressão do CD20 e LMP-1 ($p < 0,001$). Demonstrou-se que essa associação é independente de sexo, idade e tipo histológico. A interferência do EBV na expressão de CD20 pela célula RS-H tem sido motivo de várias publicações com resultados conflitantes. BAI et al. (1994) sugeriram que a presença do EBV na célula RS-H era capaz de diminuir a expressão de marcadores de linhagem T (CD3) e B (CD20). HERBST et al. (1996)

demonstraram que a expressão de CD20 estava diminuída nos casos de LHCM positivos para LMP-1 quando comparada com os casos do mesmo tipo histológico LMP-1 negativos. LAURITZEN et al. (1999) demonstraram que o EBV estava mais freqüentemente relacionado ao LH clássico com imunofenótipo B. VASSALLO et al. (2001) detectaram EBV em cinco dos sete casos com imunofenótipo B, mas não obtiveram significância estatística.

Usamos unicamente CD20 como marcador de linhagem B em material fixado em formalina e emblocado em parafina. Tivemos reações positivas em 13,8% (33/238) dos casos. Na literatura, os dados relativos à freqüência da expressão de marcadores de linhagem B são bastante diversos no LH, com ocorrência variando de 5% a 80% dos casos. Esta diversidade, pelo menos em parte, pode ser explicada pela utilização ou não de tecido congelado. SCHMID et al. (1991) detectaram, em material congelado, a expressão de CD20 em 80% dos casos (18/20), enquanto que, em cortes histológicos de material previamente fixado, VON WASIELEWSKI et al. (1997) demonstraram expressão de CD20 em 4,9% dos casos, WATANABE et al. (2000) em 35%, RASSIDAKIS et al. (2002b) em 22% e VASSALLO et al. (2002) em 8,9%.

Em 2,5% (6/328) dos nossos casos estudados neste trabalho a expressão do CD20 foi fortemente positiva em mais da metade das células RS-H. Uma vez que o diagnóstico diferencial com Linfoma não Hodgkin de Grandes Células B é pertinente nestes casos, foi feito um exame cuidadoso, tanto dos aspectos histológicos como do padrão imunoistoquímico (CD15+,

CD30+), o que permitiu descartar a possibilidade de Linfoma não-Hodgkin e firmar o diagnóstico de LH. Dentre estes casos, a maioria era de homens com menos de 20 anos, em estadios avançados da doença, sem sintomas B e EBV positivos. Como a análise estatística não foi possível, devido ao pequeno número de casos, resta a sugestão de um futuro estudo, preferencialmente de caráter multicêntrico, para possibilitar a investigação em maior número de casos.

As curvas de SLD e SG dos 238 pacientes com LH clássico mostraram claramente a pior evolução dos pacientes acima de 41 anos e a melhor evolução dos pacientes com menos de 20 anos, ficando os pacientes entre 21 e 40 anos na posição intermediária (Gráficos 2B e 3D). De acordo com o exposto na introdução, idade superior a 45 anos é fator de risco para o LH, tendo o mesmo peso que sexo masculino e estadiamento IV. Contudo, nesta casuística, o sexo masculino mostrou apenas uma tendência para menor SLD e SG sem atingir níveis de significância estatística, enquanto que o estadio IV influenciou apenas a curva de SG em níveis significativos (Tabelas 6 e 7).

Os 94 pacientes de 21 a 40 anos desta casuística tiveram comportamento distinto do restante da amostragem, pois a expressão de CD20 e a presença de sintomas B diminuíram de forma significativa a probabilidade de sobrevida global. Devido ao pequeno número de eventos nesta amostra (24 óbitos) a análise múltipla foi realizada com apenas duas variáveis. O valor prognóstico da expressão de CD20 pelas células RS-H

manteve-se significativo quando ajustado por estadiamento e por sintomas B (Tabelas 10 e 11).

Na literatura encontram-se poucos trabalhos que relacionem a expressão de CD20 no LH clássico com o prognóstico, e além disso as conclusões desses trabalhos são diferentes. RASSIDAKIS et al. (2002b), ao estudar 598 pacientes com idade média de 30 anos, demonstraram que a expressão de CD20 não estava associada a SLD, porém não fizeram referências à SG e não analisaram separadamente as diversas faixas etárias. VASSALLO et al. (2002) estudaram 78 pacientes entre 15 e 75 anos (mediana de 31anos) não encontrando correlação entre a expressão de CD20 e a SG mas, outrossim, não avaliaram o efeito do CD20 nas diferentes faixas etárias. DONNELLY et al. (1999) compararam 16 pacientes com LH CD20 positivo, entre 17 e 58 anos (mediana: 30 anos), com 165 pacientes com LH CD20 negativo, entre 13 e 77 anos (mediana: 33 anos), obtendo menor SLD e SG nos casos CD20 positivos. É interessante ressaltar que nos casos descritos por DONNELLY (1999) a faixa etária dos casos CD20 positivos (17-58 anos) é semelhante à faixa etária em que o CD20 teve efeito prognóstico na casuística do atual trabalho.

O motivo pelo qual adultos jovens, no trabalho agrupados na faixa dos 20 aos 41 anos, apresentaram características próprias quanto à expressão de CD20 não pode ser esclarecido pelos dados e metodologia utilizados. Seria interessante que outros estudos confirmassem esses achados, para podermos formular hipóteses e explicar tal comportamento, baseados em um número maior de casos. E, além disso, tendo-se em vista a possibilidade

de novas terapêuticas baseadas em drogas anti-CD20, torna-se urgente o reconhecimento de casos que possam vir a se beneficiar do seu uso.

6 CONCLUSÕES

O presente trabalho permite inferir que:

1. O CD20 expressa-se na célula RS-H na minoria dos casos de Linfoma de Hodgkin clássico (13,8%);
2. A expressão de CD20 pela célula RS-H está associada:
 - 2.1. Aos pacientes do sexo masculino;
 - 2.2. Aos pacientes acima de 41 anos;
 - 2.3. Ao Linfoma de Hodgkin clássico do tipo celularidade mista;
 - 2.4. Aos Linfomas de Hodgkin clássicos relacionados ao vírus Epstein-Barr;
3. No Linfoma de Hodgkin clássico não há associação entre a expressão de CD20 pela célula de Reed-Sternberg e a sobrevida livre de doença;
4. No Linfoma de Hodgkin clássico, considerando-se todas as faixas etárias, não há associação entre a sobrevida global e a expressão de CD20 pela célula de Reed-Sternberg.

5. A expressão de CD20 é fator prognóstico independente de estadiamento e presença de sintomas B, em relação a sobrevida global, nos pacientes de 21 a 40 anos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbas A K, Lichtman AH, Pober JS. **Celular and molecular immunology**. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. Lymphocyte maturation and expression of antigen receptor genes; p.125-60.

Bai MC, Jiwa NM, Horstman A, et al. Decreased expression of cellular markers in Epstein-Barr virus-positive Hodgkins disease. **J Pathol** 1994; 174: 49-55.

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smiters DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's disease. Staging classification. **Cancer Res** 1971; 31: 1860-1.

Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. **J Clin Oncol** 1993; 11: 2258-72.

Delsol G, Meggetto F, Brousset P, et al. Relation of follicular dendritic reticulum cells to Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with emphasis on the expression of CD21 antigen. **Am J Pathol** 1993; 42:1729-38.

DeVita VT, Serpick A, Carbone PP. Preliminary clinical studies with ibenzmethizin. **Clin Pharmacol Ther** 1966; 7: 542-6.

Donnelly GB, Filippa D, Moskowitz CH, Portlock CS. Increased treatment failure in patients with CD20 positive classic Hodgkin's disease (HD) [Abstract]. **Blood** 1999; 94:2662.

Elgui de Oliveira D, Bacchi MM, Abreu MS, Niero-Melo L, Bacchi CE. Hodgkin Disease in adult and juvenile groups from two different geographic regions in Brazil. **Am J Clin Pathol** 2002; 118:25-30.

Foss HD, Reusch R, Demel G, et al. Frequent expression of the B-cell-specific activator protein in Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease provides further evidence for its B-cell origin. **Blood**. 1999; 94:3108-13.

Glaser SL, Lin LJ, Stewart SL, et al. Epstein-Barr virus associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. **Int J Cancer** 1997; 70: 375-82.

Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. **N Engl J Med** 1998; 339: 1506-14.

Herbst H, Raff T, Stein H: Phenotypic modulation of Hodgkin and Reed-Sternberg cells by Epstein-Barr virus. **J Pathol** 1996; 179: 54-9.

Hummel M, Ziemann K, Lammert H, Pileri S, Sabattini E, Stein H: Hodgkin's disease with monoclonal and polyclonal populations of Reed-Sternberg cells.

N Engl J Med 1995; 333: 901-6.

Kamel OW, Chang PP, Hsu FJ. et al. recombination of the immunoglobulin heavy chain gene by PCR in classical Hodgkin's disease. **Am J Clin Pathol** 1995; 104: 419-23.

Kanzler H, Kuppers R, Hansmann ML, Rajewsky K: Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cell. **J Exp Med** 1996; 184: 1495-505.

Khan G, Norton AJ, Slavin G. Epstein-Barr virus in Hodgkin disease: relation to age and subtype. **Cancer** 1993 ; 71:3124-9

Küppers R, Rajewsky K, Zhao M. et al. Hodgkin's disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. **Proc Natl Acad Sci USA** 1994; 91: 10962-6.

Lauritzen AF, Moller PH, Nedergaard T, Gulberg P, Hou-Jensen K, Ralfkiaer E. Apoptosis-related genes and proteins in Hodgkin's disease. **APMIS** 1999; 107: 636-44.

Lister TA, Crowther D, Suctcliffe SB et al: Report of s commitee convened to discuss the evaluation and staging of patient with hodgkin's disease: Cotswolds meeting. **J Clin Oncol** 1989; 7: 2630.

Lukes RJ, Butler JJ: the pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. **Cancer Res** 1966; 26: 1063-83.

Paes RAP, Lima CH, Menezes Y. et al. Linfoma de hodgkin: estudo interdepartamental em São Paulo com a reclassificação histológica de 1044 casos. **Rev Bras Hematol Hemoter** 2000; 22(suplemento 2): 190-1.

Perez MT, Cabello-Inchausti B, Castelano-Sanches A, et al. Primary gastroesophageal-ileal Hodgkin lymphoma. **Arch Pathol Lab Med** 2002;126: 1534-7.

Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Vassilakopoulos TP, et al. Bcl-2 expression in Hodgkins and Reed-Sternberg Cells of classical Hodgkin disease predicts a poorer prognosis in patients treated with ABVD or equivalent regimens. **Blood** 2002a; 100: 3935-41.

Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Viviani S, et al. CD20 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease: associations with presenting features and clinical outcome. **J Clin Oncol** 2002b; 20: 1278-87.

Schmid C, Pan L, Diss T, Isaacson PG. Expression of B-cell antigens by Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. **Am J Pathol** 1991; 39: 701-7

Schwering I, Bräuninger A, Klein U, et al. Loss of B lineage-specific gene expression program in Hodgkin and Reed/Sternberg cells of hodgkin's lymphoma. **Blood** 2003; 101:1505-12.

Stein H, Marafioti T, Foss HD, et al. Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. **Blood** 2001; 97:496-501.

Stein H. Hodgkin lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW: editors. **World Health Organization Classification of Tumours: tumours of haematopoietic and lymphoid tissues**. Lyon: IARC; 2001. p.237-53.

Tedder TF, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. **Immunol Today** 1994; 15: 450-4.

Tedder TF, Klejman G, Schlossman SF, Saito H. Structure of the gene encoding the human B lymphocyte differentiation antigen CD20 (B1). **J Immunol** 1989; 142: 2560-8.

Vassallo J, Metze K, Traina F, Souza CA, Loran-Metze I. Expression of Epstein-Barr virus in classical Hodgkin's lymphoma in Brazilian adult patients [Letter]. **Hematologica** 2001; 86:1227-8.

Vassallo J, Metze K, Traina F, Souza CA, Loran-Metze I: Further remarks on the expression of CD20 in classical Hodgkin's lymphomas [Letter]. **Haematologica** 2002; 87:ELT17.

Von Wasielewski R, Mengel M, Fisher R, et al. Classical Hodgkin's disease: clinical impact of the immunophenotype. **Am J Pathol** 1997; 151:1123-30.

Watanabe K, Yamashita Y, Nakayama A, et al. Varied B-cell immunophenotype of Hodgkin/Reed-Sternberg cells in classic Hodgkin's disease. **Histopathology** 2000; 36: 353-61.

Wright DH. Hodgkin's disease. In: Mcgee JOD, Isaacson PG, Wright NA. editors. **Oxford textbook of pathology**. Oxford: Oxford University Press; 1992. p.1768-75.

Yatabe Y, Oka K, Asai J, Mori N. Poor correlation between clonal immunoglobulin gene rearrangement and immunoglobulin gene transcription in Hodgkin's disease. **Am J Pathol** 1996; 149:1351-61.

Zanotti R, Trolesse A, Ambrosetti A, et al. Serum levels of soluble CD30 improve international prognostic score in predicting the outcome of advanced Hodgkin's Lymphoma. **Ann Oncol** 2002; 13:1908-14.

ANEXO 1

ESTADIAMENTO DE ANN-ARBOR

Estadio	Definição
I	Envolvimento de uma única cadeia linfática (I) ou um único local extra-linfático (IE)
II	Envolvimento de 2 ou mais cadeias linfáticas do mesmo lado do diafragma (II) ou envolvimento localizado de um órgão extra-linfático e uma ou mais cadeias linfáticas do mesmo lado do diafragma (IIE)
III	Envolvimento de cadeias linfáticas dos dois lados do diafragma (III) que podem ser acompanhadas por envolvimento localizado de órgão extra-linfático (IIIE) ou por envolvimento do baço (III S) ou ambos (IIISE)
IV	Envolvimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extra-linfáticos com ou sem aumento do linfonodos, adicionado do símbolo do órgão envolvido

Anotações

- A Assintomático
- B Febre, sudorese noturna ou perda de peso
- X Massa tumoral maior que 10 cm ou 1/3 da espessura do mediastino
- E Envolvimento de sitio extra-linfático

ANEXO 2

PROTOCOLO DE TRATAMENTO DOS PACIENTES ADULTOS COM LH NO HOSPITAL DO CÂNCER

Estadio I-A (muito favorável)

1. I-A supradiafragmático.
2. Tipo histológico: Predominância linfocitária (PL) ou esclerose nodular (EN).
3. Localização anatômica: cervical alto ou epitroclear (PL) ou mediastino anterior (EN).
4. Lesão única <10 cm.
5. Sexo feminino.
6. <40 anos.
7. VHS < 50 mm / h.

Tratamento: Radioterapia exclusiva (manto)

Estadio IA e IIA

Tratamento combinado: Químio e radioterapia

QT: ABVD x 4 ciclos

RT: Campo envolvido 3600 c Gy

Estadio IIB, IIIA, IVA e IVB

Tratamento: Quimioterapia

QT: ABVD x 6 ciclos

Nota: pacientes com tumores maiores que 10 cm de diâmetro ou massas mediastinais maiores que 1/3 do diâmetro transtorácico serão submetidos à radioterapia de consolidação em áreas envolvidas.

ABVD

Doxorrubicina	25 mg / m ²	IV	D1 e D15
Bleomicina	10 mg / m ²	IV	D1 e D15
vinblastina	6 mg / m ²	IV	D1 e D15
DTIC	375 mg / m ²	IV	D1 e D15

Seguimento dos pacientes

- A cada 3 meses no primeiro ano.

Consulta clínica e exame físico.

Raio X de tórax (PA e perfil).

Exame de imagem da área primariamente afetada.

Hemograma.

Bioquímica (cobre sérico, DHL, VHS, provas de função hepática e renal).

Tomografia de abdome e pelvis (semestral nos primeiros 2 anos, anual até o quinto ano).

Captação do corpo inteiro com citrato de gálio.

- Anualmente:

Prova de função pulmonar com difusão de monóxido de carbono.

Avaliação cardiológica (fração de ejeção por radioisótopos ou ecocardiograma).

- Após o 1º ano o seguimento será realizado a cada 4 meses até o 3º ano, a cada 6 meses até o 5º ano e, anualmente até o 10º ano.

Regime de resgate

ESHAP

ESHAP

Etoposide	40 mg / m ² /dia	IV	D1 a D4
Metilprednisolon	500 mg / dia	IV	D1 a D4
a			
Ara-C	2 g / m ²	IV	D5
Cisplatina	25 mg / m ² /dia	IV	D1 a D4 (infusão contínua)

Fonte: Linfoma de Hodgkin. Olavo Feher. **Manual Prático de Condutas em Oncologia**.

Aginaldo Anelli. Editora Lemar 2000. São Paulo.

ANEXO 3

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

ID RG
 Sexo Idade: Data de Admissão AP

Acometimento

	D	E
Cervical	☐	☐
Peri-Bronquica	☐	☐
Inguinal	☐	☐
☐ Mediastino	☐ Fígado	
☐ Para-aórtica	☐ Baço	
☐ Mesentérica	☐ Medula Óssea	
☐ Ilíaca	☐ Outro	

Diagnóstico

Data:

☐ Esclerose Nodular
☐ Celularidade Mista
☐ Depleção Linfocitária
☐ Não Classificável

Apresentação Clínica

HIV

☐ +
☐ - ☐ Não avaliável

Estadiamento

☐ I	☐ III	☐ A
☐ II	☐ IV	☐ B

Tratamento

☐ QT
☐ RT ☐ Nenhum

Recaída

☐ Sim
☐ Não

Data:

Tratamento Recaída

☐ QT
☐ RT ☐ Nenhum

Seguimento

Data última Consulta

☐ Vivo sem doença
☐ Vivo com doença
☐ Óbito pela doença
☐ Óbito por outras causas

Data:

ANEXO 4

PROTOCOLO DAS REAÇÕES IMUNOISTOQUÍMICAS

1. Desparafinização dos cortes histológicos com 3 μ m de espessura, do material incluído em parafina e colocados em lâminas silanizadas (3-aminopropyl-triethoxy-silane – SIGMA), e deixados por 24h em estufa a 60°C.
2. Duas passagens em xilol (60°C e temperatura ambiente).
3. Seis passagens em etanol (100%, 95%, 80%, 70%), sendo três delas a 100% .
4. Lavagem das lâminas em água corrente e destilada.
5. Incubação em tampão citrato (microondas).
6. Bloqueio da peroxidase endógena com H₂O₂ a 3% (água oxigenada 10 volumes).
7. Lavagem das lâminas em água corrente e destilada.
8. Solução salina tamponada com fosfatos.
9. Incubação com anticorpo primário, diluído em título estabelecido em tampão PBS contendo albumina bovina BSA a 1% (SIGMA) e azida sódica (NaN₃) 0,1%, em câmara úmida (16 a 18 horas).
10. Lavagem em tampão PBS.
11. Incubação com o anticorpo biotinilado, do kit LSAB 2 System HRP, (DAKO).
12. Lavagem em tampão PBS.

13. Incubação das lâminas em solução substrato cromógeno:
3,3'Diaminobenzidine Tetrahydrochloride (DAB) 60mg (SIGMA);
Dimetilsulfóxido (DMSO) 1ml; H₂O₂ a 6% (água oxigenada 20 volumes)
em PBS 100ml (5min, 37°C, ao abrigo da luz).
14. Lavagem das lâminas em água corrente e destilada.
15. Contracorar com hematoxilina de Harris.
16. Imersão em água amoniacal (solução de hidróxido de amônio a 0,5%),
lavando em seguida em água corrente e destilada.
17. Desidratação das lâminas (6 passagens em etanol a 50%, 80%, 95% e
100%, sendo três delas em 100%).
18. Montagem das lâminas.

ANEXO 5

ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS

ABVD

DROGA	DOSE	ADMINISTRAÇÃO	FREQÜÊNCIA
Doxorrubicina	25 mg / m ²	IV	D1 e D15
Bleomicina	10 mg / m ²	IV	D1 e D15
vimblastina	6 mg / m ²	IV	D1 e D15
DTIC	375 mg / m ²	IV	D1 e D15

IV:intra-venosa

MOPP

DROGA	DOSE	ADMINISTRAÇÃO	FREQÜÊNCIA
mecloretamina	6 mg / m ²	IV	D1 e D8
vincristina	1,5 mg / m ²	IV	D1, D8 e D15
procarbazina	100 mg / m ²	VO	D1 a D5
prednisona	40 mg / m ²	VO	D1 aj D15

IV:intra-venosa; VO: via oral

ANEXO 6

RELAÇÃO DOS 238 CASOS DE LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO

LEGENDAS

Sexo	queixa	CD15
1:masculino	1:Linfadenomegalia	0:negativo
2:feminino	2:Sintomas gerais	1:positivo
diag (diagnóstico)	3:Sintomas respiratórios	CD30
1: LH clássico não classificado	4:Recidiva	0:negativo
2: LH clássico celularidade mista	5:Outros	1:positivo
3: LH clássico esclerose nodular	duração (em meses)	CD20
6: LH clássico depleção linfocitária	sint B (Sintomas B)	0:negativo
9: LH clássico rico em linfócitos	0:não	1:positivo +
sítio (local da biópsia)	1:sim	2:positivo ++
1:Linfonodo cervical	qt (quimioterapia)	3:positivo +++
2:Linfonodo axilar	0:não	ebv (LMP 1)
3:Baço	1:MOPP	0:negativo
4:Fígado	2:MOPP/ABVD	1:positivo
5:Linfonodo ilíaco D	3:ABVD	rec (recidiva)
6:Linfonodo soe	4:ABVD/outro	0:não
7:Linfonodo inguinal	5:outro	1:sim
8:Linfonodo abdominal	6:MOPP/outro	ob (óbito)
9:Linfonodo ilíaco E	rt (radioterapia)	0:não
10:Mediastino	0:não	1:sim
11:Medula óssea	1:sim	trec1 (tempo de recaída em meses)
12:Pulmão	data ap (data do exame anátomo-patológico)	tob1 (tempo de óbito em meses)
13:Partes moles	dtrec (data da recidiva)	
14:Linfonodo torácico	ult ret (data do última informação)	
15:Outro	CD3	
	0:negativo	
	1:positivo	

caso	sexo	idade	diag	síto	queixa	duracao	sint B	estadio	qt	rt	admissão	data ap	dtrec	ult ret	CD3	CD15	CD30	CD20	ebv	rec	ob	trec1	tob1
1	1	54	2	2	2	8	1	4	2	0	31.08.1984	05.01.1985	07.07.1986	07.07.1986	1	0	1	0	1	1	1	22,2	22,2
2	2	17	1	1	1	11	1	3	1	0	01.05.1985	01.05.1985	01.12.1998	01.12.1998	0	1	1	0	1	0	0	163,22	163,22
3	1	15	1	11	1	18	1	4	2	1	26.07.1985	26.07.1985	08.09.1986	08.09.1986	0	1	0	0	0	0	0	13,45	13,45
4	1	16	1	11	1	5	0	4	1	0	13.08.1985	13.08.1985	19.06.1991	19.06.1991	0	0	1	1	1	0	0	70,26	70,26
5	2	22	3	1	1	3	0	2	1	1	01.08.1985	01.08.1985	01.01.1996	01.01.1996	1	1	1	0	0	0	0	125,16	125,16
6	1	29	3	6	1	6	1	3	1	1	22.08.1985	22.08.1985	17.11.1992	17.11.1992	0	0	1	0	0	0	0	86,97	86,97
7	1	31	1	3	1	4	0	3	1	0	01.08.1985	12.09.1985	01.08.1995	01.08.1995	0	1	1	0	1	0	0	120,13	120,13
8	1	8	2	1	1	6	0	3	4	1	19.09.1985	19.09.1985	01.09.1998	01.09.1998	0	1	1	0	1	0	0	155,59	155,59
9	1	28	3	2	1	2	1	3	1	1	25.08.1984	25.08.1984	18.09.1985	29.04.1994	0	1	1	0	0	1	0	12,8	116,25
10	1	45	2	1	1	4	1	3	5	0	10.05.1984	05.10.1985	05.10.1985	02.07.1987	0	0	1	0	1	1	1	16,88	37,76
11	2	39	3	1	4	60	0	2	0	1	15.07.1981	03.12.1985	03.12.1985	09.12.1985	0	1	1	0	1	1	0	52,7	52,89
12	2	16	6	1	2	2	1	3	1	0	01.01.1986	01.01.1986	01.01.1995	01.01.1995	0	1	1	0	1	0	0	108,13	108,13
13	1	25	2	1	1	.	0	3	.	1	22.02.1986	05.03.1986	14.04.1992	17.04.1992	0	1	1	0	1	1	0	73,78	73,88
14	1	13	2	1	1	84	0	3	1	0	22.07.1983	22.07.1983	15.03.1986	26.08.2001	0	1	1	0	1	1	0	31,81	217,43
15	1	71	1	3	1	6	1	2	1	0	23.05.1986	23.05.1986	15.07.1988	06.07.1988	0	1	1	0	1	1	0	25,79	25,49
16	2	14	1	15	1	75	1	3	2	1	15.07.1981	16.07.1986	15.07.1983	19.08.1987	0	0	0	0	0	1	1	24,01	73,22
17	1	64	2	1	1	5	0	3	1	0	10.06.1986	01.08.1986	11.06.1990	11.06.1990	0	1	0	1	1	0	1	48,09	48,09
18	1	16	2	1	1	12	0	1	0	1	08.09.1986	08.09.1986	17.05.1989	21.06.1999	0	1	1	2	1	1	0	32,3	153,59
19	2	8	2	1	1	3	1	4	1	1	01.08.1986	01.08.1986	01.11.1994	01.11.1994	0	1	1	0	1	0	0	99,14	99,14
20	1	8	1	3	2	7	1	4	1	1	17.06.1986	01.09.1996	14.08.2001	14.08.2001	0	1	1	0	0	0	0	182,14	182,14
21	1	29	3	1	1	1	1	2	2	1	01.10.1986	01.10.1986	11.04.1990	01.01.1991	0	1	1	0	0	1	1	42,37	51,09
22	1	54	3	14	2	4	1	4	2	0	01.11.1986	01.11.1986	15.03.1988	01.04.1988	0	1	1	3	0	1	1	16,51	17,01
23	1	45	9	1	3	6	0	2	1	1	01.01.1987	01.01.1987	01.08.2000	01.08.2000	0	1	1	0	0	0	0	163,19	163,19
24	2	53	1	11	2	12	1	4	2	0	15.07.1984	07.02.1987	06.02.1987	27.06.2001	0	1	0	0	0	1	0	30,79	203,65
25	2	7	2	1	1	7	0	1	3	1	12.03.1987	01.01.1987	01.02.2001	01.02.2001	0	1	1	1	1	0	0	166,94	166,94
26	2	55	3	6	4	.	1	2	1	1	13.04.1987	15.07.1987	03.12.1997	03.12.1997	0	1	1	0	1	0	0	127,86	127,86
27	1	38	3	1	2	6	1	4	2	0	10.04.1987	10.04.1987	12.08.1988	12.08.1988	0	1	1	0	1	0	0	16,12	16,12
28	2	55	2	1	1	6	0	3	1	1	11.04.1987	11.04.1987	17.08.1988	17.08.1988	0	1	1	0	1	0	0	16,25	16,25
29	1	4	2	1	1	.	1	3	4	1	07.05.1987	01.06.1987	15.06.1998	24.06.1998	0	1	1	0	1	1	0	133,45	133,75
30	1	53	3	6	1	3	0	2	3	1	02.02.1997	02.02.1997	17.12.1998	18.01.2000	0	0	1	0	0	1	1	22,47	35,53
31	1	18	3	1	1	1	1	3	2	0	25.05.1987	25.05.1987	18.05.1989	18.05.1989	0	1	1	0	0	1	1	23,82	23,82
32	2	27	3	1	1	5	1	2	1	1	01.05.1987	01.05.1987	01.05.1998	01.05.1998	0	0	1	0	0	0	0	132,17	132,17
33	1	51	3	7	4	5	1	2	.	0	15.07.1978	26.01.1988	26.01.1988	02.02.1992	0	1	1	2	1	1	1	114,54	162,83
34	1	4	2	7	5	5	1	3	4	1	29.02.1988	07.03.1988	27.04.1995	27.04.1995	0	1	1	0	1	0	0	85,99	85,99

caso	sexo	idade	diag	sítio	queixa	duracao	sint B	estadio	qt	rt	admissão	data ap	dtrec	ult ret	CD3	CD15	CD30	CD20	ebv	rec	ob	trec1	tob1
35	2	15	2	1	1	4	1	2	1	1	01.02.1988	01.02.1988	01.09.1990	01.09.1990	0	1	1	0	0	0	0	31,02	31,02
36	1	11	1	1	1	60	0	3	3	1	23.03.1988	23.03.1988	18.03.1996	18.03.1996	0	0	1	0	1	0	0	95,95	95,95
37	1	22	3	1	3	2	1	3	1	1	01.05.1988	01.05.1988	01.05.1992	01.05.1992	0	0	1	0	1	0	1	48,06	48,06
38	2	44	1	3	1	1	0	4	1	0	22.10.1985	10.06.1988	14.09.1987	04.08.1988	0	1	0	0	1	1	1	22,76	33,45
39	2	21	3	10	1	.	1	4	2	0	16.05.1988	16.05.1988	16.01.1996	16.01.1996	0	0	1	0	0	0	0	92,14	92,14
40	2	15	3	1	1	.	0	3	1	1	17.06.1988	22.06.1988	15.07.1998	01.08.1994	0	1	1	0	0	1	1	121,05	73,55
41	2	38	3	1	1	9	0	2	1	1	01.08.1988	01.08.1988	01.10.1997	01.10.1997	0	1	1	0	0	0	0	110,13	110,13
42	2	30	3	1	1	8	1	3	1	0	30.01.1979	17.09.1982	15.07.1982	22.11.1984	0	1	1	0	0	1	1	41,51	69,84
43	2	27	3	1	1	12	1	3	2	1	19.09.1982	19.09.1982	15.07.1988	27.12.1988	0	1	1	0	0	1	1	69,93	75,36
44	2	38	3	1	1	2	0	1	0	1	15.07.1981	04.11.1982	15.12.1992	15.12.1992	0	1	1	0	0	0	0	137,2	137,2
45	1	54	2	8	5	2	1	3	2	0	24.11.1982	24.11.1982	01.02.1999	01.02.1999	0	0	1	0	0	0	1	194,51	194,51
46	1	71	6	1	1	3	1	3	1	1	06.12.1982	09.12.1982	23.01.1983	23.01.1983	0	1	1	0	0	0	1	1,58	1,58
47	1	15	3	1	2	6	1	3	1	1	24.12.1982	03.01.1983	18.09.1983	18.09.1983	0	1	1	0	0	0	1	8,82	8,82
48	1	8	3	10	2	3	0	3	2	1	09.12.1982	14.01.1983	22.09.1985	22.09.1995	0	0	1	0	0	0	0	33,49	153,62
49	2	32	1	12	1	30	0	2	5	1	15.07.1979	15.07.1979	06.05.1983	22.08.1984	0	1	1	0	0	1	1	45,76	61,35
50	2	24	3	1	1	8	1	4	1	0	12.07.1983	12.07.1983	08.08.1987	08.08.1987	1	1	1	0	0	0	0	48,95	48,95
51	2	17	2	1	1	6	1	3	1	1	17.08.1983	17.08.1983	12.08.1994	12.08.1994	0	1	1	0	0	0	0	132,01	132,01
52	1	51	1	3	1	9	1	3	1	1	23.08.1983	23.08.1983	21.07.1989	21.07.1989	0	1	1	0	1	0	0	71,02	71,02
53	1	14	1	3	1	.	0	3	2	1	15.09.1983	15.09.1983	16.08.1989	16.08.1989	0	1	1	3	1	0	0	71,12	71,12
54	2	31	3	1	1	1	0	1	0	1	30.09.1983	30.09.1983	08.01.1992	08.01.1992	0	1	1	0	0	0	0	99,41	99,41
55	2	3	2	1	1	9	0	1	1	1	22.12.1983	22.12.1983	10.05.1985	10.05.1985	0	1	1	0	1	0	0	16,61	16,61
56	2	27	2	8	1	18	0	4	1	0	14.01.1975	16.01.1984	16.01.1984	09.05.2002	0	1	1	0	0	1	0	108,19	328,19
57	1	3	2	1	1	4	0	3	1	1	18.01.1984	18.01.1984	25.03.1986	25.03.1986	0	1	1	1	1	1	1	26,22	26,22
58	1	20	2	8	1	1	0	3	1	1	17.11.1983	03.03.1984	07.08.1995	07.08.1995	0	1	1	0	0	0	0	140,82	140,82
59	2	35	3	2	1	12	1	3	1	1	24.07.1973	28.02.1984	28.02.1984	11.03.1986	0	1	1	0	0	1	0	127,34	151,74
60	1	45	2	2	1	48	0	4	.	0	15.07.1977	12.04.1984	12.04.1984	17.01.1988	0	0	1	1	1	1	0	81,02	126,25
61	2	25	3	1	5	2	1	4	1	0	14.05.1984	25.05.1984	24.05.1984	24.05.1984	0	1	1	1	1	0	1	0,33	0,33
62	1	7	1	4	2	5	0	4	2	1	08.06.1984	22.06.1984	15.02.1985	15.02.1985	0	1	1	0	1	0	1	8,29	8,29
63	1	78	3	2	1	12	1	3	1	0	28.05.1982	21.07.1984	21.07.1984	17.09.1986	0	1	1	0	1	1	1	25,82	51,74
64	2	14	3	1	1	9	0	3	0	1	02.08.1984	02.08.1984	31.03.1986	29.07.1996	0	1	1	0	0	1	0	19,93	144,05
65	1	39	2	3	1	2	0	3	1	1	17.09.1984	17.09.1984	15.04.2000	15.04.2000	0	1	1	0	0	0	0	187,14	187,14
66	1	4	2	1	1	10	0	3	1	1	05.10.1984	05.10.1984	01.09.1998	01.09.1998	0	1	1	0	1	0	0	167,07	167,07
67	1	35	3	1	3	4	0	2	0	1	23.10.1984	13.10.1984	28.11.1986	22.01.1998	0	1	0	0	0	1	0	25,2	159,18
68	2	11	3	1	1	18	0	3	2	1	23.10.1984	23.10.1984	09.05.2000	09.05.2000	0	1	1	0	0	0	0	186,74	186,74

caso	sexo	idade	diag	síto	queixa	duracao	sint B	estadio	qt	rt	admissão	data ap	dtrec	ult ret	CD3	CD15	CD30	CD20	ebv	rec	ob	trec1	tob1
69	1	24	3	1	3	1	1	2	1	1	05.11.1984	05.11.1984	09.11.1998	09.11.1998	0	1	1	0	0	0	0	168,32	168,32
70	1	75	2	1	1	1	0	2	0	1	20.11.1984	17.12.1984	16.01.1986	16.11.1986	0	1	1	0	1	1	1	13,88	23,88
71	2	15	3	1	1	3	0	2	3	1	11.12.1997	12.12.1997	05.04.2001	05.04.2001	0	1	1	3	0	0	0	39,84	39,84
72	2	15	3	1	4	12	1	2	2	1	15.07.1996	19.12.1997	14.04.1999	14.04.1999	0	0	1	0	0	1	0	32,99	32,99
73	1	9	2	1	1	8	0	2	3	1	30.12.1997	05.01.1998	14.09.2001	14.09.2001	0	1	1	2	1	0	0	44,54	44,54
74	1	37	3	1	1	6	0	2	3	1	05.01.1998	15.01.1998	30.08.1999	19.06.2001	0	0	0	0	0	1	0	19,8	41,48
75	2	54	2	8	5	.	0	4	3	1	19.03.1998	19.03.1998	22.04.2002	22.04.2002	0	1	1	0	1	0	0	49,18	49,18
76	2	15	3	1	1	1	0	2	0	1	27.04.1998	29.04.1998	02.10.2002	02.10.2002	1	1	0	0	0	0	0	53,26	53,26
77	1	18	3	10	5	1	0	2	4	1	07.08.1998	10.08.1998	26.08.2002	26.08.2002	1	1	1	0	0	0	0	48,68	48,68
78	2	32	3	1	2	2	0	3	3	1	05.08.1998	11.08.1998	15.09.1999	04.01.2001	1	1	1	0	0	1	0	13,36	29,05
79	1	50	2	6	1	24	0	3	3	0	02.08.1998	03.09.1998	20.06.2002	20.06.2002	0	0	1	0	0	0	0	46,64	46,64
80	2	10	3	6	1	1	0	2	3	1	02.10.1998	02.10.1998	19.02.2002	19.02.2002	0	1	1	0	0	0	0	40,66	40,66
81	2	26	1	10	3	24	1	4	3	1	18.11.1998	23.11.1998	27.06.2002	27.06.2002	0	0	1	0	0	0	0	43,32	43,32
82	2	31	1	12	3	4	1	4	3	1	25.11.1998	15.12.1998	04.09.2002	04.09.2002	0	0	1	0	0	0	0	45,36	45,36
83	2	10	3	6	2	10	1	4	4	1	23.12.1998	23.12.1998	24.07.2002	24.07.2002	0	1	1	0	1	0	0	43,06	43,06
84	1	67	3	6	2	.	1	3	4	0	04.02.1999	04.02.1999	06.08.2001	06.08.2001	0	0	1	0	1	0	0	30,07	30,07
85	1	18	3	2	4	12	0	3	2	0	15.07.1998	08.03.1999	08.03.1999	18.10.2001	1	1	1	0	0	1	0	7,76	39,18
86	2	40	3	1	5	.	1	3	3	0	03.04.1996	31.03.1999	15.03.1999	21.11.2001	0	0	0	0	0	1	0	35,39	67,7
87	1	35	3	1	2	2	1	2	3	1	13.05.1999	20.05.1999	24.09.2002	24.09.2002	0	1	1	0	0	0	0	40,46	40,46
88	1	13	3	1	1	1	1	3	4	1	16.09.1999	22.09.1999	01.10.2002	01.10.2002	0	0	1	0	0	0	0	36,55	36,55
89	2	34	3	6	4	48	.	3	2	0	15.08.1995	10.11.1999	15.10.1999	16.07.2002	0	1	0	0	0	1	0	50,07	83,13
90	2	26	3	1	1	2	0	2	3	1	05.03.2000	05.03.2000	08.01.2002	08.01.2002	0	0	0	0	0	0	0	22,17	22,17
91	1	91	9	1	1	4	0	2	.	0	29.12.1995	29.12.1995	28.01.1997	06.05.1999	0	0	0	0	1	1	0	13,03	40,26
92	2	14	1	11	2	9	1	4	5	1	01.05.1992	01.05.1992	06.11.1997	01.04.2000	0	1	1	0	0	1	1	66,28	95,13
93	1	10	2	1	1	2	0	2	3	1	01.12.1995	01.12.1995	01.01.2001	01.01.2001	0	1	1	0	0	0	0	61,12	61,12
94	2	15	3	10	1	75	1	3	4	1	20.12.1995	20.12.1995	26.04.2002	26.04.2002	0	0	1	0	0	0	0	76,28	76,28
95	2	49	3	6	1	10	0	2	3	1	29.12.1995	29.12.1995	30.10.1997	15.02.2002	0	1	1	0	0	1	0	22,07	73,68
96	1	40	1	11	1	8	.	4	3	0	20.12.1995	09.01.1996	03.07.2000	03.07.2000	0	0	1	0	0	0	0	54,51	54,51
97	2	30	1	10	3	6	0	2	3	1	03.01.1996	03.01.1996	20.06.2001	20.06.2001	0	0	0	0	0	0	0	65,63	65,63
98	1	57	1	13	2	3	1	3	2	0	24.08.1994	08.02.1996	09.09.1996	29.09.2000	0	1	1	0	1	1	1	24,57	73,29
99	2	14	3	1	1	4	0	2	3	1	01.04.1996	08.04.1996	19.12.2000	19.12.2000	0	1	1	0	0	0	0	56,68	56,68
100	1	23	3	2	3	5	1	2	3	1	09.05.1996	14.05.1996	08.06.2000	08.06.2000	0	1	0	0	0	0	0	49,05	49,05
101	2	18	3	6	1	6	1	3	3	0	22.06.1996	22.06.1996	09.03.2001	09.03.2001	0	0	1	0	0	0	0	56,61	56,61
102	1	3	3	1	1	10	0	3	1	1	01.04.1991	01.04.1991	01.06.2000	01.06.2000	0	0	1	0	1	0	0	110,16	110,16

caso	sexo	idade	diag	sítio	queixa	duracao	sint B	estadio	qt	rt	admissão	data ap	dtrec	ult ret	CD3	CD15	CD30	CD20	ebv	rec	ob	trec1	tob1
103	2	25	3	1	1	25	0	3	3	1	20.03.1997	02.04.1997	25.05.1998	25.05.1998	0	1	0	0	0	0	0	14,18	14,18
104	2	27	2	1	1	6	1	2	3	1	05.04.1997	05.04.1997	11.06.2001	11.06.2001	0	1	1	0	0	0	0	50,26	50,26
105	1	39	3	6	1	6	0	3	1	1	01.04.1988	08.04.1997	08.04.1997	19.09.2001	0	0	1	0	0	1	0	108,36	161,81
106	1	49	3	1	1	.	0	2	3	1	25.10.1996	21.05.1997	04.10.1999	04.10.1999	0	1	0	0	0	0	1	35,33	35,33
107	2	70	2	6	1	.	1	3	1	0	29.01.1980	29.01.1980	18.10.1982	18.10.1982	0	1	1	0	1	0	0	32,66	32,66
108	1	47	2	1	2	.	1	3	5	0	28.05.1997	04.06.1997	13.06.1997	13.06.1997	0	1	1	0	1	0	1	0,53	0,53
109	2	24	3	1	1	1	0	2	3	1	06.06.1997	13.06.1997	19.07.2001	19.07.2001	0	1	0	0	0	0	0	49,47	49,47
110	1	27	3	6	1	1	0	4	3	0	17.06.1997	17.06.1997	20.11.2001	20.11.2001	0	1	0	0	0	0	0	53,19	53,19
111	2	17	3	10	2	6	0	3	4	1	22.07.1997	22.07.1997	23.08.2001	23.08.2001	0	0	1	0	0	0	0	49,11	49,11
112	1	20	2	1	1	4	0	2	3	1	14.07.1997	31.07.1997	14.08.2001	14.08.2001	0	0	1	0	1	0	0	49,08	49,08
113	2	19	3	1	5	12	1	3	3	1	29.07.1997	04.08.1997	12.12.2001	12.12.2001	0	1	0	0	0	0	0	52,53	52,53
114	1	36	1	11	4	36	0	2	1	1	15.07.1994	15.08.1997	15.08.1997	04.06.2001	0	0	0	0	0	1	0	37,07	82,76
115	1	49	2	1	4	36	.	3	1	0	15.07.1993	06.10.1997	15.07.1996	25.03.1999	0	1	1	0	1	1	1	36,05	68,39
116	2	20	9	1	1	3	0	2	3	1	16.10.1997	20.10.1997	21.11.2001	21.11.2001	0	1	1	0	0	0	0	49,24	49,24
117	2	32	3	1	1	1	1	3	3	0	13.10.1997	31.10.1997	25.07.2001	25.07.2001	0	0	1	0	0	0	0	45,43	45,43
118	1	33	3	7	2	.	1	4	3	0	08.12.1997	08.12.1997	15.06.1998	04.09.2001	0	1	0	0	0	1	0	6,22	44,93
119	1	48	2	1	4	36	.	2	0	1	22.08.1980	22.08.1980	16.05.1983	16.05.1983	0	1	1	1	1	1	0	32,8	32,8
120	2	24	3	12	3	.	1	4	1	0	17.02.1981	17.02.1981	25.07.1991	25.07.1991	0	0	1	0	1	0	0	125,33	125,33
121	2	21	3	1	1	24	1	2	1	0	07.12.1979	02.07.1981	05.08.1982	20.12.1993	0	1	1	0	0	1	1	31,97	168,65
122	2	23	2	1	1	.	1	4	2	1	15.07.1974	31.07.1981	24.10.1977	11.09.1981	0	1	1	0	0	1	0	39,38	86,02
123	2	25	2	1	1	12	.	4	1	0	31.08.1978	17.08.1981	15.07.1981	09.07.1983	0	1	1	0	0	1	1	34,51	58,32
124	1	22	2	1	1	4	0	1	1	0	15.07.1977	26.04.1982	27.04.1981	28.03.1995	0	1	1	0	0	1	0	45,46	212,66
125	1	18	6	1	1	2	1	2	4	0	01.05.1993	01.05.1993	15.07.1995	09.04.1996	0	1	1	0	1	1	1	26,48	35,33
126	1	55	2	1	5	6	1	4	0	0	03.05.1993	03.05.1993	23.06.1993	23.06.1993	0	0	1	0	1	1	1	1,68	1,68
127	1	32	2	7	1	7	1	2	1	0	01.01.1994	01.01.1994	01.07.2000	01.07.2000	0	1	1	0	1	0	0	78,06	78,06
128	1	21	2	8	5	2	1	2	2	0	22.03.1994	22.03.1994	28.08.2001	28.08.2001	0	1	1	0	0	0	0	89,34	89,34
129	1	34	3	1	1	9	0	2	1	1	25.03.1994	25.03.1994	16.07.1996	16.07.1996	0	0	1	0	0	0	1	27,76	27,76
130	2	22	3	14	2	5	1	2	3	1	01.11.1994	01.11.1994	01.07.2000	01.07.2000	0	1	1	0	0	0	0	68,06	68,06
131	1	44	2	1	4	1	1	2	3	0	06.10.1992	27.10.1994	27.10.1994	06.03.2002	0	1	1	2	0	1	0	24,7	113,09
132	2	27	3	1	2	1	1	2	2	1	28.10.1994	28.10.1994	06.03.1998	26.10.1999	0	0	0	0	0	1	1	40,3	60
133	2	28	3	1	1	9	1	3	5	1	29.12.1994	29.12.1994	30.10.2001	30.10.2001	1	1	1	0	0	0	0	82,14	82,14
134	1	33	3	1	1	2	1	2	3	1	20.02.1995	24.02.1995	26.08.2002	26.08.2002	1	1	1	0	1	0	0	90,26	90,26
135	2	64	2	1	1	12	1	3	1	1	13.03.1995	12.08.1995	14.10.1996	14.10.1996	1	1	1	0	0	0	0	19,11	19,11
136	2	39	2	1	2	2	1	4	2	1	19.04.1995	03.05.1995	30.03.1998	30.03.1998	0	1	1	0	1	0	0	35,39	35,39

caso	sexo	idade	diag	sítio	queixa	duracao	sint B	estadio	qt	rt	admissão	data ap	dtrec	ult ret	CD3	CD15	CD30	CD20	ebv	rec	ob	trec1	tob1
137	1	37	2	1	1	7	0	1	0	1	09.05.1995	09.05.1995	01.02.2000	01.02.2000	0	1	1	0	0	0	0	56,88	56,88
138	1	21	3	1	1	.	0	2	2	1	13.04.1995	08.05.1995	28.08.2001	28.08.2001	0	1	1	0	0	0	0	76,61	76,61
139	2	5	3	1	1	6	0	2	4	1	01.05.1995	01.05.1995	01.12.2000	01.12.2000	0	1	1	0	1	0	0	67,14	67,14
140	2	3	3	1	1	10	1	2	4	1	01.06.1995	01.06.1995	01.03.2000	01.03.2000	0	1	0	0	1	0	0	57,07	57,07
141	2	21	3	1	1	.	1	2	2	1	10.07.1995	10.07.1995	15.07.1996	30.09.1997	0	0	1	0	0	1	1	12,2	26,74
142	1	24	1	3	1	24	0	3	1	1	14.12.1979	26.01.1980	31.10.1983	13.02.1995	0	1	1	0	0	1	0	46,61	182,24
143	1	9	1	3	1	12	0	3	1	0	23.03.1979	08.04.1980	09.08.1985	10.06.1991	0	1	1	0	0	1	1	76,68	146,78
144	1	11	2	1	1	2	.	4	2	1	18.04.1980	18.04.1980	05.02.1982	05.02.1982	0	0	1	3	1	0	0	21,64	21,64
145	1	36	3	8	5	8	1	4	1	0	24.10.1980	24.10.1980	10.11.1980	10.11.1980	1	1	1	0	1	0	1	0,56	0,56
146	1	49	2	6	1	17	1	3	1	1	18.09.1980	18.09.1980	11.10.1994	26.10.1994	0	1	1	1	1	1	0	168,95	169,44
147	1	25	3	6	1	60	1	4	2	1	17.04.1980	15.07.1980	04.08.1987	16.02.1990	0	1	1	0	1	1	1	87,66	118,16
148	1	7	3	13	.	.	.	4	2	1	24.11.1979	30.11.1980	25.02.1985	19.08.1985	0	0	1	0	1	1	0	63,16	68,91
149	2	23	3	12	1	4	0	4	1	1	10.10.1980	30.10.1980	15.05.1991	06.02.1995	0	0	1	0	0	1	0	127,27	172,11
150	2	30	2	1	1	4	0	4	1	0	09.01.1981	09.01.1981	06.04.1981	06.04.1981	0	1	0	0	0	0	1	2,86	2,86
151	1	46	3	7	2	8	0	2	.	1	15.07.1978	13.01.1981	13.01.1981	28.05.1981	0	1	1	0	0	1	0	30,03	34,47
152	1	38	3	8	3	6	1	4	.	1	05.03.1974	21.01.1981	15.07.1981	19.07.1987	1	1	1	0	0	1	1	88,45	160,66
153	2	31	3	1	1	5	1	4	1	1	02.02.1981	02.02.1981	07.11.1986	28.03.1990	0	1	1	2	0	1	1	69,21	109,9
154	1	26	3	15	1	36	1	4	1	1	15.03.1977	07.02.1981	24.10.1980	10.03.1981	1	1	1	0	0	1	1	43,39	47,89
155	1	7	2	1	.	.	0	3	2	0	20.04.1981	20.04.1981	21.02.1982	21.02.1982	0	1	1	0	1	0	1	10,1	10,1
156	1	12	2	2	5	4	1	3	2	1	22.04.1981	22.04.1981	19.12.2000	19.12.2000	0	1	1	0	0	0	0	236,22	236,22
157	1	15	2	1	1	84	0	3	1	1	06.12.1977	26.05.1981	26.05.1981	29.10.1981	0	1	1	0	1	1	1	41,68	46,81
158	1	12	2	1	1	66	0	3	.	1	15.07.1977	24.08.1981	24.06.1982	19.12.1985	0	1	1	0	0	1	0	59,38	101,28
159	1	23	3	6	4	24	.	3	6	0	05.09.1979	02.09.1981	15.07.1981	03.06.1982	0	1	1	0	1	1	1	22,34	32,96
160	2	18	2	8	1	3	1	3	1	0	10.09.1981	10.09.1981	26.01.2000	26.01.2000	0	0	1	0	1	0	0	220,79	220,79
161	1	20	2	1	1	2	0	1	0	1	01.10.1981	01.10.1981	15.05.2001	15.05.2001	0	1	1	1	1	0	0	235,72	235,72
162	1	13	2	1	1	12	1	4	2	1	06.10.1981	06.10.1981	09.05.2000	09.05.2000	0	1	1	0	1	0	0	223,36	223,36
163	1	45	2	1	1	1	0	3	2	1	11.12.1981	11.12.1981	12.02.1983	12.02.1983	0	1	1	1	1	1	1	14,08	14,08
164	1	8	2	1	1	24	1	2	2	1	17.02.1982	17.02.1982	11.09.1995	11.09.1995	1	1	1	0	1	0	0	162,96	162,96
165	1	25	2	3	1	6	1	4	1	1	19.04.1982	19.04.1982	21.10.1993	21.10.1993	0	0	1	0	0	0	0	138,26	138,26
166	2	38	3	1	1	3	0	2	0	1	30.07.1982	30.07.1982	25.11.1989	14.02.1991	0	1	1	0	0	1	1	87,99	102,66
167	1	10	3	1	1	6	0	2	1	0	15.07.1982	06.08.1982	30.07.1986	04.06.1997	0	1	1	0	0	1	0	48,55	178,88
168	1	46	2	6	1	1	1	3	5	0	09.11.1981	13.08.1982	30.01.1985	30.01.1985	0	1	1	1	0	1	1	38,75	38,75
169	2	24	2	1	1	6	0	2	1	1	01.03.1976	01.03.1976	08.06.1990	05.09.1992	0	1	1	0	0	1	1	171,45	198,42
170	1	31	2	1	3	5	1	3	1	1	06.09.1982	06.09.1982	29.06.2001	29.06.2001	0	1	1	0	0	0	0	226,02	226,02

caso	sexo	idade	diag	sítio	queixa	duracao	sint B	estadio	qt	rt	admissão	data ap	dtrec	ult ret	CD3	CD15	CD30	CD20	abv	rec	ob	trec1	tob1
171	1	9	3	1	1	48	0	2	1	0	15.09.1982	15.09.1982	02.05.2001	02.05.2001	0	1	1	1	1	0	0	223,82	223,82
172	2	27	2	2	1	9	1	3	2	0	01.10.1987	01.10.1987	01.09.1995	01.09.1995	0	1	1	0	1	0	0	95,13	95,13
173	2	18	3	1	1	1	0	1	0	1	25.10.1988	25.10.1988	21.12.1998	21.12.1998	0	1	1	0	0	0	0	122,01	122,01
174	2	14	3	1	1	2	1	3	4	1	01.10.1988	01.10.1988	01.06.1994	01.06.1994	0	1	1	0	0	0	0	68,06	68,06
175	1	8	2	1	1	25	0	3	4	1	01.04.1989	01.04.1989	01.01.1999	01.01.1999	0	1	1	1	1	0	0	117,17	117,17
176	1	14	3	1	2	6	1	3	4	1	01.05.1989	01.05.1989	02.08.2001	02.08.2001	0	0	1	0	0	0	0	147,24	147,24
177	1	9	3	1	2	8	1	3	4	1	01.06.1989	01.06.1989	01.12.2000	01.12.2000	0	1	1	1	1	0	0	138,19	138,19
178	2	6	2	1	1	8	0	2	3	1	21.08.1989	31.08.1989	28.03.2000	28.03.2000	0	1	1	0	1	0	0	127,37	127,37
179	1	7	2	1	1	3	1	2	4	1	02.09.1989	02.09.1989	29.08.1995	11.08.1996	0	0	0	0	0	1	1	71,94	83,39
180	1	15	3	1	1	8	1	3	4	1	01.08.1989	01.08.1989	01.01.2001	01.01.2001	0	0	1	0	0	0	0	137,2	137,2
181	1	4	3	1	1	11	0	2	3	1	01.08.1989	01.08.1989	01.06.1997	01.06.1997	0	1	1	0	1	0	0	94,11	94,11
182	1	33	3	1	3	1	1	3	1	1	01.07.1983	01.07.1983	15.07.1988	01.09.1991	0	0	0	0	0	1	1	60,56	98,16
183	1	31	3	1	1	4	1	4	1	0	01.02.1990	01.02.1990	18.02.1991	01.05.1993	0	0	1	2	0	1	1	12,57	38,98
184	1	25	2	1	5	5	1	3	1	0	24.03.1981	24.03.1981	10.05.1982	10.05.1982	0	1	1	0	1	1	1	13,55	13,55
185	1	7	3	1	1	4	0	2	1	1	22.08.1972	31.10.1990	31.10.1990	19.07.2002	0	1	1	3	1	0	0	218,55	359,31
186	2	11	2	8	1	5	0	3	3	1	20.11.1990	26.11.1990	05.06.2002	05.06.2002	0	1	1	1	1	0	0	138,65	138,65
187	2	15	2	1	1	4	1	3	2	0	23.11.1990	12.12.1990	27.05.1992	27.05.1992	0	1	1	0	1	1	1	18,13	18,13
188	2	13	6	1	1	2	1	4	4	1	01.01.1991	01.01.1991	01.01.2001	01.01.2001	0	1	1	0	1	0	0	120,16	120,16
189	1	27	2	1	2	8	1	3	1	0	01.03.1991	01.03.1991	01.05.1994	01.05.1994	0	0	1	1	0	0	0	38,06	38,06
190	2	60	3	6	1	2	0	1	2	1	21.06.1991	21.06.1991	20.03.2002	20.03.2002	0	1	1	0	0	0	0	129,11	129,11
191	1	28	2	1	1	11	0	2	1	0	15.07.1979	16.07.1991	16.07.1991	23.08.1994	0	1	1	1	0	1	0	144,21	181,51
192	2	22	2	6	1	3	0	2	1	1	18.07.1991	28.08.1991	20.06.2002	20.06.2002	0	0	1	0	1	0	0	131,25	131,25
193	1	9	2	1	1	5	1	4	1	1	01.08.1991	01.08.1991	01.04.2000	01.04.2000	0	0	1	0	1	0	0	104,14	104,14
194	1	9	3	15	2	1	1	3	5	1	01.09.1991	01.09.1991	01.12.2000	01.12.2000	0	1	1	0	1	0	0	111,15	111,15
195	1	24	2	1	5	8	1	4	2	1	11.11.1991	11.11.1991	08.10.2001	08.10.2001	0	0	1	0	1	0	0	119,05	119,05
196	2	14	3	1	3	3	1	2	5	1	13.12.1991	13.12.1991	18.07.2001	18.07.2001	0	1	1	1	0	0	0	115,3	115,3
197	1	9	3	1	1	1	1	3	5	1	07.01.1992	07.01.1992	30.03.2001	30.03.2001	0	1	1	0	1	0	0	110,86	110,86
198	2	12	3	1	1	7	1	2	5	1	01.05.1989	01.05.1989	01.11.2000	01.11.2000	0	1	1	0	0	0	0	138,22	138,22
199	2	12	2	1	1	.	0	2	4	1	01.08.1991	01.08.1991	01.02.2000	01.02.2000	0	1	1	0	0	0	0	102,17	102,17
200	1	12	9	1	1	6	0	2	5	1	01.08.1992	01.08.1992	01.02.2001	01.02.2001	0	1	1	0	1	0	0	102,17	102,17
201	1	49	2	2	1	24	1	4	6	0	13.09.1991	13.11.1992	19.11.1992	30.09.2002	0	0	1	0	0	1	0	14,2	132,57
202	1	26	1	11	1	9	0	3	1	0	28.01.1991	19.11.1992	19.11.1992	04.11.1994	0	0	0	0	0	1	0	21,74	45,26
203	1	30	3	1	1	1	1	3	2	0	17.12.1991	12.01.1993	06.09.2002	06.09.2002	0	0	1	0	1	0	0	128,82	128,82
204	1	12	2	1	1	12	0	4	4	1	01.01.1993	01.01.1993	15.07.1995	01.09.1995	0	1	1	0	1	1	1	30,43	32,01

caso	sexo	idade	diag	sítio	queixa	duracao	sint B	estadio	qt	rt	admissão	data ap	dtrec	ult ret	CD3	CD15	CD30	CD20	ebv	rec	ob	trec1	tob1
205	1	25	2	1	3	18	1	3	6	1	09.02.1993	09.02.1993	06.11.1994	06.11.1994	0	1	1	1	1	1	1	20,89	20,89
206	2	70	2	2	1	2	1	3	.	0	25.02.1993	25.02.1993	15.07.1995	27.09.1995	0	1	1	1	1	1	0	28,62	31,05
207	1	39	3	1	3	7	0	2	1	1	17.04.1993	17.04.1993	20.09.1998	20.09.1998	0	1	1	0	0	0	0	65,2	65,2
208	2	20	3	1	1	18	1	2	1	1	22.04.1993	22.04.1993	26.06.2001	26.06.2001	0	1	1	0	0	0	0	98,26	98,26
209	2	27	3	1	1	6	0	2	2	1	15.03.1993	15.03.1993	15.08.2001	15.08.2001	0	1	1	0	0	0	0	101,15	101,15
210	1	38	3	1	1	7	1	4	2	0	01.06.1993	01.06.1993	22.03.2001	22.03.2001	0	0	1	3	1	0	0	93,78	93,78
211	1	18	6	1	2	1	1	3	1	1	24.08.1993	24.08.1993	15.07.1999	23.11.2001	0	1	1	0	0	1	0	70,76	99,11
212	1	4	2	1	2	1	1	4	4	1	01.12.1993	01.12.1993	01.10.1995	01.10.1995	0	0	0	0	0	1	1	22,01	22,01
213	1	8	3	1	1	11	1	3	4	1	01.02.1994	01.02.1994	01.02.2001	01.02.2001	0	1	1	1	0	0	0	84,11	84,11
214	1	42	2	6	2	7	1	4	2	0	11.03.1994	11.03.1994	06.05.1996	06.05.1996	0	0	1	0	1	0	0	25,89	25,89
215	2	51	2	1	1	4	1	2	2	1	08.03.1994	08.03.1994	24.10.2001	24.10.2001	0	1	1	0	1	0	0	91,68	91,68
216	1	23	9	7	1	9	0	1	6	1	29.03.1982	24.07.1995	15.07.1995	14.12.2001	0	0	1	0	1	1	0	159,74	236,84
217	1	35	3	8	1	9	0	3	1	1	18.01.1988	31.08.1995	15.07.1995	26.08.1998	0	1	0	0	1	1	0	89,97	127,4
218	1	38	2	1	2	24	1	3	3	1	15.08.1995	04.11.1995	24.07.2001	24.07.2001	0	1	1	0	0	0	0	71,38	71,38
219	1	43	2	1	1	24	0	3	0	0	14.05.1982	14.05.1982	15.06.1983	15.06.1983	0	1	1	0	1	1	1	13,06	13,06
220	2	25	3	3	2	7	1	3	1	1	03.07.1987	03.07.1987	29.06.2001	29.06.2001	1	1	1	0	0	0	0	168,09	168,09
221	2	14	3	1	2	5	.	4	4	1	27.12.1993	27.12.1993	17.09.2001	17.09.2001	0	1	1	0	0	0	0	92,8	92,8
222	2	39	3	7	1	13	0	2	0	1	02.12.1994	01.04.1996	01.04.1996	06.09.2001	0	1	1	0	0	1	0	15,99	81,25
223	2	18	3	1	2	8	.	3	3	1	26.05.1999	08.06.1999	15.12.1999	27.06.2002	0	1	1	0	0	1	0	6,68	37,11
224	2	13	3	10	3	12	0	2	3	1	20.07.1999	09.08.1999	15.10.2002	15.10.2002	0	0	0	0	0	0	0	38,91	38,91
225	1	12	2	1	1	12	0	2	3	1	09.08.1999	18.08.1999	24.07.2000	24.07.2000	0	0	0	0	1	0	0	11,51	11,51
226	2	11	3	1	5	6	0	3	3	1	04.09.1998	13.09.1999	15.12.2000	25.10.2002	0	0	0	0	0	1	0	27,4	49,74
227	2	23	3	8	2	6	1	3	1	1	30.03.1977	04.10.1999	04.10.1999	07.11.2001	0	0	1	0	0	1	0	270,49	295,66
228	2	47	2	1	1	.	1	4	3	0	01.12.1999	01.12.1999	03.06.2002	03.06.2002	0	1	0	0	0	0	0	30,1	30,1
229	1	7	1	4	1	6	0	4	5	0	07.04.1999	02.02.2000	26.01.2000	27.04.2000	0	1	1	0	1	1	1	9,67	12,7
230	1	20	3	14	3	1	1	4	3	1	02.02.2000	09.02.2000	10.01.2002	10.01.2002	0	1	1	0	0	0	0	23,29	23,29
231	1	32	3	2	4	12	1	4	2	0	08.04.1994	08.03.2000	08.03.2000	09.08.2001	0	1	1	0	0	1	0	71,09	41,48
232	2	15	3	1	5	.	0	1	.	0	13.01.2000	01.04.2000	05.03.2001	05.03.2001	0	1	1	0	0	0	1	13,72	41,48
233	2	59	2	6	4	1	1	4	5	0	28.04.2000	28.04.2000	19.08.2000	19.08.2000	0	0	0	0	0	0	1	3,72	41,48
234	1	6	9	10	3	5	1	3	4	1	20.04.2000	20.04.2000	20.12.2001	20.12.2001	0	1	0	0	0	0	0	20,03	41,48
235	1	20	2	1	1	6	1	2	3	0	20.04.2000	29.05.2000	08.10.2002	08.10.2002	0	1	1	0	1	0	0	29,64	41,48
236	1	18	2	1	1	7	0	1	3	1	19.04.2000	13.06.2000	15.08.2001	15.08.2001	0	1	1	0	0	0	0	15,89	41,48
237	2	61	3	1	3	2	1	2	3	1	27.06.2000	07.07.2000	23.11.2001	23.11.2001	0	1	0	0	0	0	0	16,91	41,48
238	2	24	3	6	4	15	0	3	2	0	15.04.1999	06.07.2000	04.07.2000	27.09.2002	0	1	1	0	0	1	0	14,67	41,48